

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica I



**ESTEREOCONTROL ACÍCLICO EN VINIL
SULFÓXIDOS: SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE 1,4
DIOLES, 1,4 AMINOALCOHOLES Y AMINAS
ALÍLICAS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Ignacio Colomer Utrera

Bajo la dirección del doctor

Roberto Fernández de la Pradilla

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I

**ESTEREOCONTROL ACÍCLICO EN VINIL SULFÓXIDOS.
SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE
1,4-DIOLES, 1,4-AMINOALCOHOLES Y
AMINAS ALÍLICAS.**

Tesis Doctoral

IGNACIO COLOMER UTRERA



INSTITUTO DE QUÍMICA ORGÁNICA GENERAL, CSIC

Madrid, 2012

Director: Dr. Roberto Fernández de la Pradilla, Profesor de Investigación (CSIC)

*A mis padres,
Joaquina y Jorge,
por ser claro ejemplo para mí.*

El trabajo presentado en esta memoria ha sido realizado en el Departamento de Síntesis del Instituto de Química Orgánica General del CSIC, entre Septiembre de 2007 y Diciembre de 2011, bajo la dirección del Dr. Roberto Fernández de la Pradilla, a quien quiero agradecer la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación, por su apoyo y su dedicación. Asimismo a la Dra. Alma Viso por su ayuda y consejos.

Este trabajo de investigación ha estado financiado por la Dirección General de Investigación Científica y Técnica (proyectos CTQ2006-04522/BQU y CTQ2009-07752/BQU), así como por la Comunidad Autónoma de Madrid (S-SAL-0249-2006). Quiero agradecer al Ministerio de Educación y Ciencia la concesión de una beca predoctoral para la realización de esta tesis doctoral así como la ayuda económica prestada para una estancia de cuatro meses en la Universidad de California, Berkeley (EEUU), bajo la dirección del profesor F. Dean Toste, a quien quiero agradecer la confianza que depositó en mí, y su inestimable ayuda.

En general, quiero agradecer a todo el personal de los distintos departamentos y servicios del centro, que me facilitaron el desarrollo de este trabajo.

Por último, y más importante, a mi familia, especialmente a mis padres, Jorge y Joaquina, y a mi hermano, Jorge, por saber comprenderme de la forma que soy, por apoyarme en todas las decisiones que tomo, por sus sabios consejos, que han hecho de mí la persona que soy.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

En esta memoria se han utilizado las abreviaturas y acrónimos que aparecen en "Guidelines for authors" (*J. Org. Chem.* **2012**) junto con las que se muestran a continuación:

BHT	2,6-di(<i>t</i> -butil)metilfenol
CSA	ácido canforsulfónico
CCF	cromatografía en capa fina
COSY	espectro de correlación ^1H - ^1H
DIPEA	di(<i>i</i> -propil)etilamina
ee	exceso enantiomérico
ed	exceso diastereomérico
EM	espectrometría de masas
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
HMBC	espectro de correlación ^1H - ^{13}C a larga distancia
HSQC	espectro de correlación ^1H - ^{13}C a un enlace
ImH	imidazol
JC	catalizador de Jacobsen
L*	ligando quirral
LDA	di(<i>i</i> -propil)amiduro de litio
MMPP	monoperoxiftalato de magnesio hexahidratado
re	relación enantiomérica
rd	relación diastereomérica
RMN	resonancia magnética nuclear
rto	rendimiento
SP	sustrato de partida
t	tiempo
ta	temperatura ambiente
TBATB	tribromuro de tetrabutilamonio
TMO	<i>N</i> -óxido de trimetilamina
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -tolilo

CAPÍTULO 1: Introducción general	13
---	-----------

CAPÍTULO 2: Transposición [2,3]-sigmatrópica de sulfóxidos

alílicos utilizando sulfinil dienos	21
2.1. INTRODUCCIÓN	23
2.2. OBJETIVOS	24
2.3. ANTECEDENTES DE SÍNTESIS DE 1,4-DIOLES Y	
1,4-AMINOALCOHOLES ÓPTICAMENTE PUROS	25
2.3.1. Adición de reactivos organometálicos o alquinos sobre	
compuestos carbonílicos	26
2.3.2. Reducción selectiva de cetonas funcionalizadas	29
2.3.3. Uso de epóxidos o aziridinas como material de partida	31
2.3.4. Nuevos métodos de funcionalización de 1,3-dienos	33
2.3.5. Metátesis cruzada de alcoholes alílicos	35
2.3.6. Transposición [2,3]-sigmatrópica de sulfóxidos alílicos	36
2.4. ANTECEDENTES DE LA TRANSPOSICIÓN [2,3]-SIGMATRÓPICA	
DE SULFÓXIDOS ALÍLICOS	36
2.5 ANTECEDENTES DE NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN	46
2.6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	49
2.7. ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL Y ESTEREOQUÍMICA Y	
CORRELACIÓN DE PRODUCTOS	67
2.8. RACIONALIZACIÓN DE LA ESTEREOQUÍMICA	72
2.9. CONCLUSIONES	77
2.10. PARTE EXPERIMENTAL	78

CAPÍTULO 3: Reactividad de 2-alquen-1,4-dioles

ópticamente puros	139
3.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	141
3.2. ANTECEDENTES DE LA EPOXIDACIÓN DE 2-ALQUEN-1,4-DIOLES	141
3.3. ANTECEDENTES DE LA DIHIDROXILACIÓN DE 2-ALQUEN-1,4-DIOLES	145
3.4. ANTECEDENTES DE NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN	151
3.5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	154

3.6. ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL Y RACIONALIZACIÓN DE LA ESTEREOQUÍMICA OBSERVADA	164
3.7. CONCLUSIONES	170
3.8. PARTE EXPERIMENTAL	171

CAPÍTULO 4: Transposición de Overman en α -hidroxi

vinil sulfóxidos	191
4.1. INTRODUCCIÓN	193
4.2. OBJETIVOS	194
4.3. ANTECEDENTES DE SÍNTESIS DE AMINAS ALÍLICAS ÓPTICAMENTE PURAS	195
4.3.1. Aminas alílicas utilizando iminas como electrófilos.	195
4.3.2. Aminas alílicas por sustitución alílica	199
4.3.3. Aminas alílicas por hidroaminación de 1,3-dienos	201
4.3.3. Aminas alílicas por transposición de Overman	203
4.4. ANTECEDENTES DE NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN	209
4.5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	212
4.6. CORRELACIÓN DE PRODUCTOS Y ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL	228
4.7. RACIONALIZACIÓN DE LA ESTEREOQUÍMICA OBSERVADA	235
4.8. CONCLUSIONES	238
4.9. PARTE EXPERIMENTAL	240

CAPÍTULO 5: Reactividad de sulfinil dienil aminas quirales

5.1. INTRODUCCIÓN	293
5.2. OBJETIVOS	293
5.3. ANTECEDENTES DE LA REACTIVIDAD DE 1,3-DIENOS QUIRALES	294
5.3.1. Reactividad Diels-Alder de 5-hidroxi- y 5-amino-1,3-dienos quirales	294
5.3.1. Reactividad Diels-Alder de sulfinil dienos conjugados quirales	298
5.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	303
5.5. ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL Y RACIONALIZACIÓN DE LA ESTEREOQUÍMICA	307
5.6. CONCLUSIONES	309
5.7. PARTE EXPERIMENTAL	310

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN GENERAL

El control de la reactividad química se persigue desde los orígenes de la ciencia moderna. Más aún, la búsqueda del control estereoquímico continúa siendo uno de los aspectos de mayor interés y donde se ha dedicado más esfuerzo, especialmente en las últimas décadas. Dentro de la ingente cantidad y tipo de reacciones químicas, las reacciones pericíclicas muestran una serie de características que facilitan el control del curso estereoquímico, presentando una elevada selectividad. Las características fundamentales de este tipo de reacciones son:

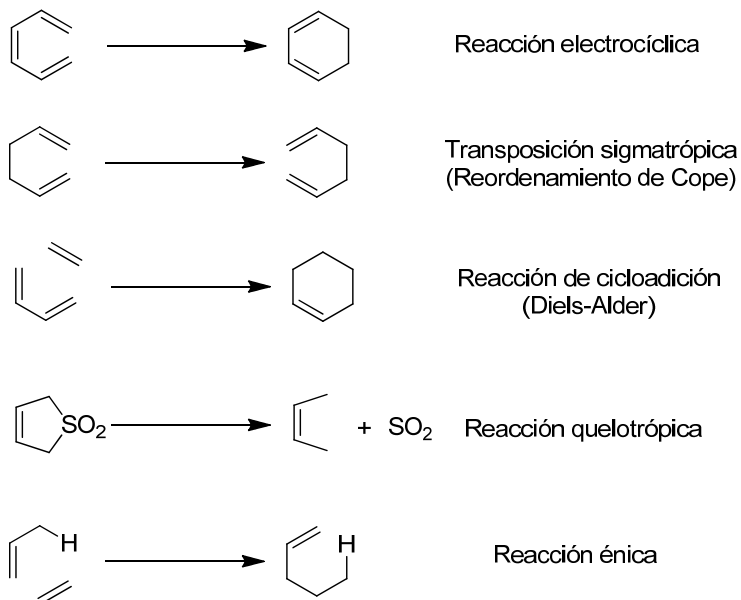
- Reacciones concertadas, transcurriendo en una única etapa elemental, sin intermedios, a través de un estado de transición cíclico con escasa polarización.
- Controladas por la simetría y energía de orbitales, regidas por las reglas de Woodward-Hoffmann. También influyen otros factores como tensión angular, efectos estéricos o efectos de entropía.
- Presentan características estereoquímicas definidas.

Las reacciones pericíclicas se suelen clasificar en:

1. **Reacciones electrocíclicas:** implican la formación concertada de un enlace σ entre los dos extremos de un sistema lineal π conjugado, o la reacción inversa en la que el enlace σ se rompe para producir un sistema conjugado lineal.
2. **Reacciones sigmatrópicas:** implican la migración concertada de un átomo o grupo desde una posición a otra en un sistema conjugado. En este proceso se rompe un enlace σ y se forma otro. Se clasifican según el número de átomos participantes en el fragmento que migra y en el sistema π , esto es las posiciones entre las que migra el grupo y la longitud de cadena a lo largo de la cual se produce la migración. La notación de las transposiciones sigmatrópicas puede considerarse como la expresión de las posiciones de la nueva unión establecida tras el desplazamiento, primero la del grupo que migra y después la de la cadena principal. Desde el punto de vista estereoquímico existen dos posibles caminos. **Migración suprafacial:** la ruptura y formación de los enlaces σ tienen lugar por la misma cara del plano que contiene al sistema π . **Migración antarafacial:** la ruptura y formación de los enlaces σ tienen lugar por caras opuestas del plano que contiene al sistema π .
3. **Reacciones de cicloadición o cicloeliminación:** implican la formación concertada de dos o más enlaces σ entre los extremos de dos o mas sistemas π conjugados. La reacción inversa sería la cicloeliminación o retrocicloadición.
4. **Reacciones quelotrópicas:** son reacciones en las que se rompen dos enlaces σ sobre un mismo átomo. También se denominan reacciones de extrusión porque un fragmento molecular es eliminado de la molécula.
5. **Reacciones énicas:** son reacciones en las que un alqueno con un hidrógeno alílico se adiciona a un doble enlace electrofílico ($C=O$ o $C=C$) transfiriendo el hidrógeno alílico al electrófilo.

6. Reacciones mixtas: se trata de un nuevo tipo de reacciones pericíclicas denominadas bispericíclicas, en las que simultáneamente se observan características de dos o mas tipos de reacciones pericíclicas por separado.

Esquema 1.1



Por otro lado, teniendo en cuenta que la gran mayoría de las moléculas de origen natural que participan en procesos biológicos existen en una sola de sus formas enantioméricas es clave que la síntesis de los mismos se realice con control estereoquímico. En este sentido, el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis asimétrica que permitan la obtención de moléculas que posean centros estereogénicos de forma enantioméricamente pura, constituye un área que ha experimentado un gran avance en los últimos años. La incorporación de nuevos centros estereogénicos dentro de una molécula orgánica se realiza fundamentalmente mediante tres procesos:¹ en primer lugar, partiendo de un material quiral presente en la naturaleza (aminoácidos, azúcares o esteroides) y llevando a cabo una síntesis diastereoselectiva. Esta aproximación está limitada debido al escaso número de productos comerciales asequibles. Por otro lado, es posible llevarla a cabo uniendo temporalmente un auxiliar quiral a una molécula aquiral e induciendo asimetría en una determinada transformación química para generar sólo uno de los diastereómeros posibles. Este caso requiere la introducción y optimización de dos nuevas etapas de anclaje y liberación del auxiliar. Y por último, empleando la aproximación que utiliza la naturaleza, que supone la generación de estereocentros en moléculas aquirales por interacción con aditivos o catalizadores quirales (llamados enzimas en los organismos vivos). Las dos primeras pertenecen al campo de la síntesis asimétrica y la última al de la catálisis asimétrica

¹ "Principles and Applications of Asymmetric Synthesis." Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. John Wiley and Sons, New York, 2001.

(ligandos quirales en combinación con metales) u organocatálisis (donde una molécula quiral actúa como catalizador).

A lo largo de las tres últimas décadas la utilización de sulfóxidos enantioméricamente puros en síntesis asimétrica ha experimentado un importante crecimiento, convirtiendo al grupo sulfinilo en uno de los auxiliares quirales más eficaces y versátiles para la formación estereocontrolada de enlaces C-C y C-X.² Su versatilidad ha sido demostrada en procesos tan diversos como adiciones Michael,^{2c,d,g} formación de enlaces C-C utilizando α -sulfinil carbaniones,^{2e,f} cicloadiciones,^{2m} reducción de carbonilos,^{2a,g,h} adiciones radicálicas^{2q} y reacciones catalizadas por metales de transición.^{2x} Por otro lado, en los últimos años se ha producido una creciente participación de ligandos con azufre quiral en diferentes procesos de catálisis asimétrica en presencia de metales y en organocatálisis.³ Su eficacia se debe fundamentalmente a su elevada estabilidad configuracional,⁴ su capacidad para crear un entorno asimétrico en los átomos próximos y la disponibilidad de un gran número de métodos para su preparación de forma enantioméricamente pura.² A diferencia de otros auxiliares quirales, una vez utilizado en un proceso concreto, el sulfóxido puede ser eliminado o transformado en otros grupos funcionales capaces de dar lugar a una elevada funcionalización. Entre las transformaciones que permiten eliminar el grupo sulfinilo de forma rápida y eficaz destacan la eliminación pirolítica *sin*, la

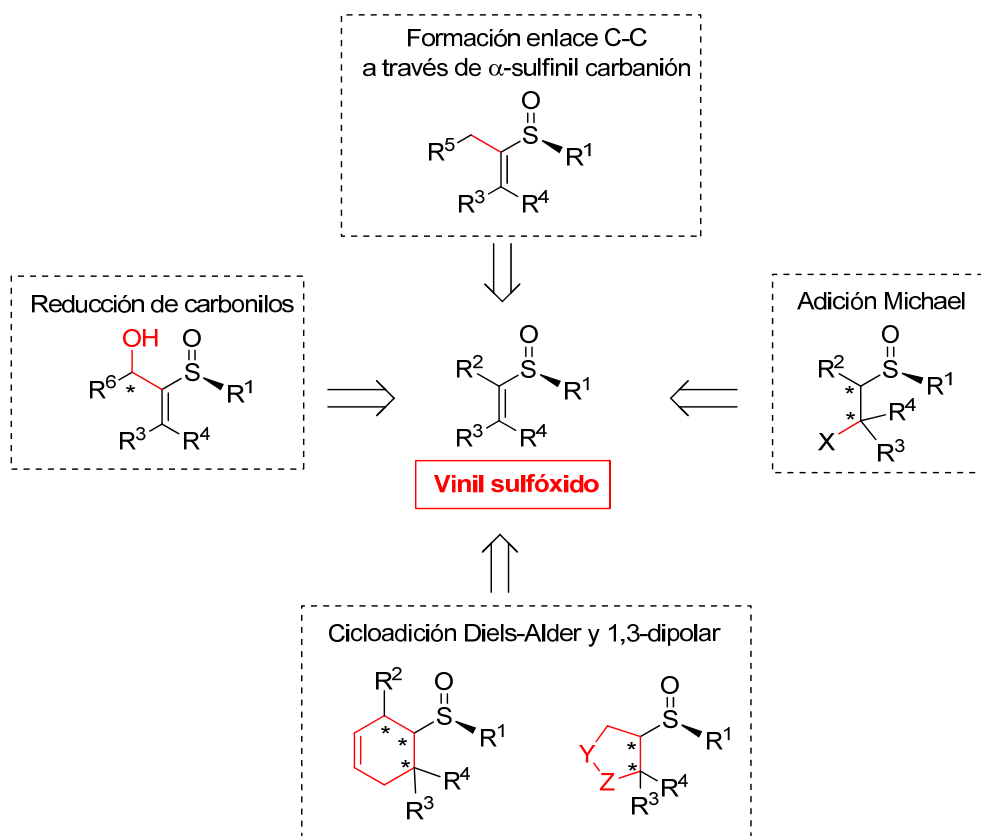
² Para revisiones bibliográficas de la química de sulfóxidos ver: (a) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185-196. (b) Posner, G. H. en *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press, Inc. London: 1983; Vol. 2, pp 225-241. (c) Andersen, K. K. en *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*; Patai, G.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M., Eds.; John Wiley & Sons: 1988; capítulo 3, pp 56-94. (d) Posner, G. H. en *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*; Patai, G.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M., Eds.; John Wiley & Sons: 1988; capítulo 16, pp 823-849. (e) Solladié, G. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 6, capítulo 3, pp 148-170. (f) Walker, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 961-998. (g) Solladié, G.; Carreño, M. C. en *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Page, P. C. B., Ed.; Academic Press: 1995; capítulo 1, pp 1-47. (h) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717-1760. (i) García Ruano, J. L.; Carretero, J. C.; Carreño, M. C.; Martín Cabrejas, L. M.; Urbano, A. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 925-930. (j) Allin, S. M.; Shuttleworth, S. J.; Page, P. C. B. en *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Page, P. C. B., Ed.; Academic Press: 1998, capítulo 4, pp 97-155. (k) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A. *Recent Research Developments in Organic Chemistry* **1998**, *2*, 343-349. (l) Baird, C. P.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1973-2003. (m) García Ruano, J. L.; Cid de la Plata, M. B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *204*, 1-126. (n) Carretero, J. C.; Gómez Arroyas, R.; Díaz Buezo, N.; Garrido, J. L.; Alonso, I.; Adrio, J. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1999**, *153-154*, 259-273. (ñ) Prilezhaeva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 367-408. (o) Procter, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 335-354. (p) Prilezhaeva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *70*, 897-920. (q) Wang, C.-C.; Huang, H.-C.; Reitz, D. B. *Org. Prep. Proc. Int.* **2002**, *34*, 271-319. (r) Solladié, G. *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 443-452. (s) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 453-462. (t) Rodríguez, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2881-2889. (u) Delouvrié, B.; Fensterbank, L.; Nájera, F.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3507-3525. (v) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *ARKIVOC* **2002**, *11*, 79-98. (w) Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *ARKIVOC* **2003**, *7*, 328-401. (x) Capozzi, M. A. M.; Cardellicchio, C.; Naso, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1855-1863. (y) Forristal, I. *Journal of Sulfur Chemistry* **2005**, *26*, 163-185. (z) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5559-5601. (aa) Gnás, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 1899-1930. (ab) Carreño, M. C.; Hernández-Torres, G.; Ribagorda, M.; Urbano, A. *Chem. Commun.* **2009**, 6129-6144. (ac) Wojaczynska, E.; Wojaczynski, J. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4303-4356.

³ (a) Mellah, M.; Voituriez, A.; Schulz, E. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133-5209. (b) Fernández, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651-3705. (c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1297-1330.

⁴ Mislow, K.; Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319-3328.

transposición de Pummerer⁵ para generar compuestos carbonílicos y la transposición sulfóxido-sulfenato que conduce a alcoholes alílicos. Además, cuando el grupo sulfinilo se encuentra anclado a un átomo de nitrógeno (sulfonamidas) puede eliminarse fácilmente en medio ácido débil. Finalmente, hay que considerar el gran número de aplicaciones de los sulfóxidos α,β -insaturados en síntesis asimétrica derivadas de su reactividad como aceptores en adiciones conjugadas o su participación en reacciones de Diels-Alder o cicloadiciones 1,3-dipolares.⁶ También se han utilizado en reacciones radicáticas,⁷ reacciones con metales de transición de tipo Heck⁸ o Pauson-Khand.⁹

Esquema 1.2



⁵ (a) Kennedy, M.; McKerver, M. en *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol 7, pp 193-214. (b) DeLucchi, O.; Miotti, U.; Modena, G. *Org. React.* **1991**, *40*, 157-207. (c) Bur, S. K.; Padwa, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2401-2432.

⁶ Para revisiones específicas de adiciones Michael, ver: (a) Posner, G. H. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 72-78. Para un ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar con nitronas ver: (b) Louis, C.; Hootel, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 109-131.

⁷ (a) Delouvrié, B.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11395-11401. (b) Keum, G.; Kang, S. B.; Kim, Y.; Lee, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1895-1897.

⁸ (a) Díaz, N.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129-7130. (b) Díaz Buezo, N.; de la Rosa, J. C.; Priego, J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3890-3900.

⁹ (a) Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7411-7412. (b) Carretero, J. C.; Adrio, J. *Synthesis*, **2001**, 1888-1896. (c) Rodríguez Rivero, M.; de la Rosa, J. C.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14992-14993. (d) Rodríguez Rivero, M.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5443-5459.

En nuestro grupo de trabajo se ha investigado en los últimos años el diseño de varias transformaciones asimétricas sobre sulfóxidos α,β -insaturados, entre ellas la adición conjugada de cupratos a mesilatos alílicos,¹⁰ la transposición de Claisen de *E* y *Z*-vinil sulfinil acrilatos,¹¹ o la reacción de epoxidación en condiciones nucleófilas de vinil sulfóxidos simples,¹² de α y γ -hidroxi vinil sulfóxidos¹³ y de oxidación/epoxidación catalizada por metales de α -hidroxi vinil sulfóxidos.¹⁴

Asimismo se ha llevado a cabo un estudio de la epoxidación de α -hidroxi dienil sulfóxidos, y posterior ciclación para obtener dihidrofuranos funcionalizados.¹⁵ Por otra parte, se ha estudiado la reactividad de sulfinil dienos en reacciones de cicloadición Diels-Alder¹⁶ obteniendo cicloaductos con selectividades *endo* y π -facial elevadas o en reacciones de formación de dihidropiranos.¹⁷ Esta última metodología se ha utilizado en la síntesis de varios productos naturales.¹⁸ Por último, más recientemente se ha profundizado en la síntesis altamente estereoselectiva de aminas alílicas ópticamente puras, por adición de litio vinil sulfóxidos sobre *N*-sulfiniminas.¹⁹

¹⁰ (a) Marino, J. P.; Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1349-1351. (b) Marino, J. P.; Viso, A.; Lee, J.-D.; Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, P.; Rubio, M. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 645-653.

¹¹ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2373-2376. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 697-709.

¹² (a) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3586-3587. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Martín-Ortega, M.; Priego, J.; Viso, A.; Rodríguez, A.; Fonseca, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4954-4966.

¹³ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Priego, J.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6793-6796. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Tortosa, M.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8166-8177. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Viso, A.; Cano, F. H.; Martínez-Alcázar, M. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4797-4805. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9612-9613. (e) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7755-7767. (f) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2684-2692.

¹⁴ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Méndez, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1247-1249. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Méndez, P.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2871-2874. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Lorenzo, M.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1569-1575.

¹⁵ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6500-6504. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A.; Osante, I.; Colomer, I.; Sánchez, M. I. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 170-181.

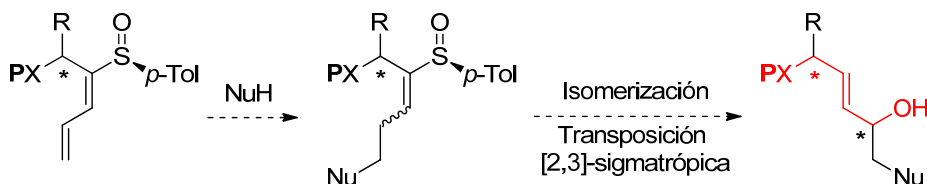
¹⁶ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Viso, A. *Chem. Commun.* **1998**, 409-410. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Baile, R.; Tortosa, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2476-2477. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5136-5145. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Castellanos, E.; Viso, A.; Baile, R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1517-1533.

¹⁷ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2157-2160. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Lwoff, N.; del Águila, M. A.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6716-6727.

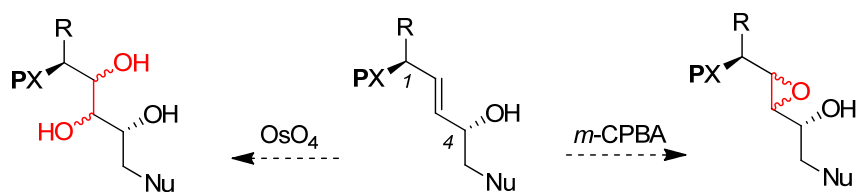
¹⁸ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8141-8144. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4167-4169. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N.; del Águila, M. A.; Tortosa, M.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8929-8941. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N.; Viso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 2312-2322.

¹⁹ (a) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Ureña, M.; Colomer, I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4775-4778. (b) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Ureña, M.; Bates, R. H.; del Águila, M. A.; Colomer, I. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 525-542.

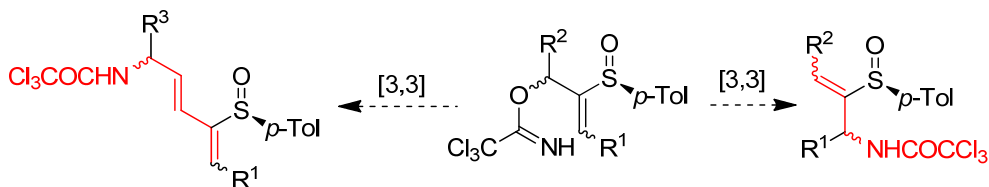
En el capítulo 2 se estudiará la capacidad aceptora de 1-sulfinil dienos α -hetero sustituidos en la adición conjugada de nucleófilos y transposición [2,3]-sigmatrópica del sulfóxido alílico correspondiente, explorando la posibilidad de obtener 1,4-dioles y 1,4-aminoalcoholes insaturados.



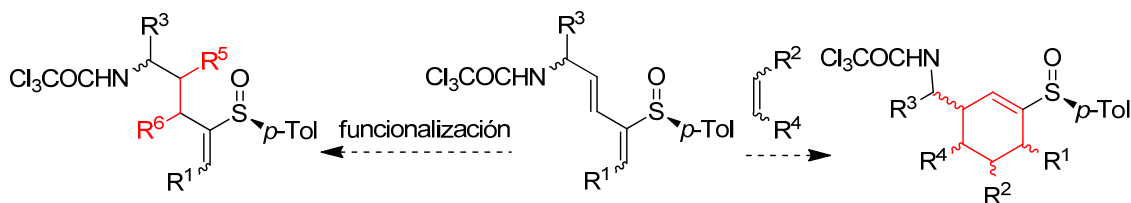
En el capítulo 3 se estudiará la reactividad de los 1,4-dioles y 1,4-aminoalcoholes alílicos sintetizados en el capítulo anterior, buscando procesos estereoselectivos en sustratos acíclicos, de enorme importancia, para generar diversidad estructural.



En el capítulo 4 se realizará un estudio profundo de la transposición de Overman, mediada por el grupo sulfinilo. Se buscará el estereocontrol, no sólo en torno al nuevo centro estereogénico (alílico) que se genera, sino también en cuanto a la geometría del nuevo doble enlace. Asimismo se estudiarán sustratos más complejos, bisalílicos, donde no existe precedente de quimiocontrol alguno.



En el capítulo 5 se explorará brevemente la reactividad de las dienil aminas sintetizadas en el capítulo anterior, buscando por una parte la diferenciación del dieno y por otra el estereocontrol en la cicloadición Diels-Alder, que a día de hoy no se ha conseguido en dienil aminas quirales.



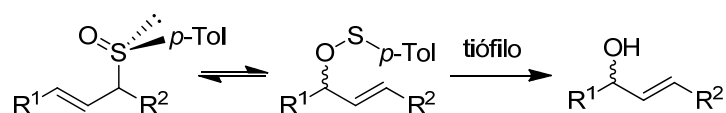
Capítulo 2

TRANSPOSICIÓN [2,3]-SIGMATRÓPICA DE SULFÓXIDOS ALÍLICOS UTILIZANDO SULFINIL DIENOS

2.1. INTRODUCCIÓN.

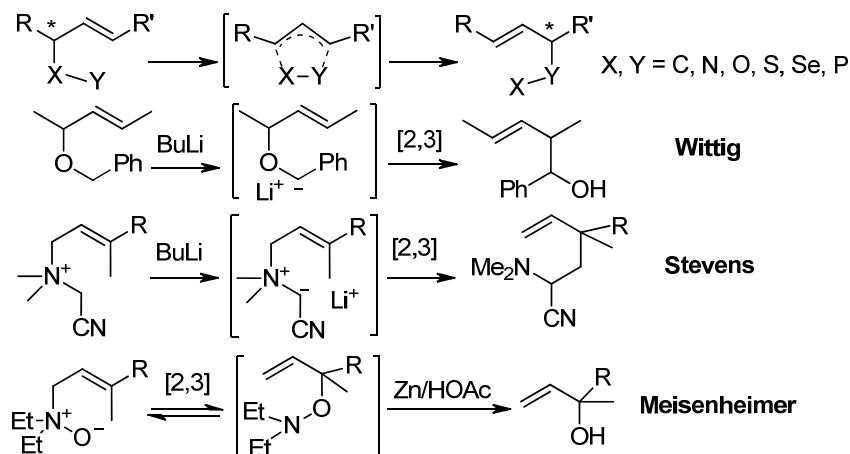
La transposición [2,3]-sigmatrópica de sulfóxidos alílicos, también conocida como transposición sulfóxido-sulfenato o transposición de Mislow²⁰-Braverman²¹-Evans,²² fue desarrollada de forma paralela por estos tres investigadores en la década de los años 60, aplicada a la síntesis de alcoholes alílicos (Esquema 2.1).

Esquema 2.1



Este tipo de reordenamiento, a pesar de no ser tan común como las transposiciones [1,3], [1,5], [1,7] o [3,3], es uno de los procesos más utilizados en química orgánica, probablemente por su generalidad y versatilidad en la síntesis de alcoholes alílicos ópticamente puros. Junto con las transposiciones de Wittig,²³ Stevens²⁴ y Meisenheimer²⁵ (Esquema 2.2) representa un tipo de reordenamiento caracterizado por la intervención de un enlace polarizado (Mislow-Braverman-Evans), la presencia de cargas formales sobre átomos que participan en el reordenamiento (Stevens o Meisenheimer) o bien a través de iones si no existen previamente (Wittig).

Esquema 2.2



²⁰ (a) Rayner, D. R.; Miller, E. G.; Bickart, P.; Gordon, A. J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3138-3139. (b) Miller, E. G.; Rayner, D. R.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3139-3140. (c) Bickart, P.; Carson, F. W.; Jacobus, J.; Miller, E. G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4869-4876. (d) Tang, R.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2100-2104.

²¹ Braverman, S.; Stabinsky, Y. *Chem. Commun.* **1967**, 270-271.

²² (a) Evans, D. A.; Andrews, G. C.; Sims, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4956-4957. (b) Evans, D. A.; Andrews, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 147-155.

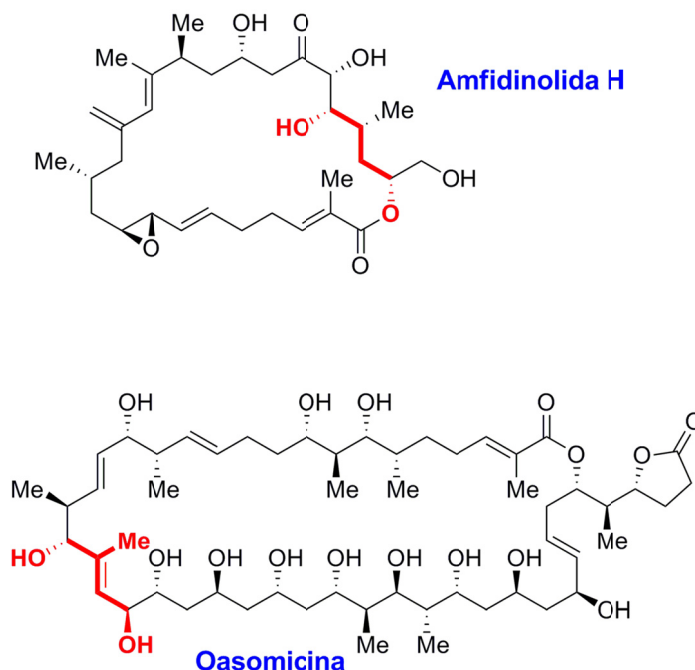
²³ (a) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330. (b) Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654-1666.

²⁴ (a) Stevens, T. S.; Creighton, E. M.; Gordon, A. B.; MacNicol, M. *J. Chem. Soc.* **1928**, 3193. (b) Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1930**, 2107-2119. (c) Thomson, T.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1932**, 55.

²⁵ (a) Meisenheimer, J. *Ber.* **1919**, *52*, 1667-1677. (b) Meisenheimer, J.; Greeske, H.; Willmersdorf, A. *Ber.* **1922**, *55*, 513-522.

Por su parte, los 1,4-dioles son subestructuras de enorme importancia por su valor sintético como intermediarios clave de otras funcionalidades y por su elevada presencia en productos naturales, como por ejemplo en la Amfidinolida H y en la Oasomicina (Esquema 2.3).

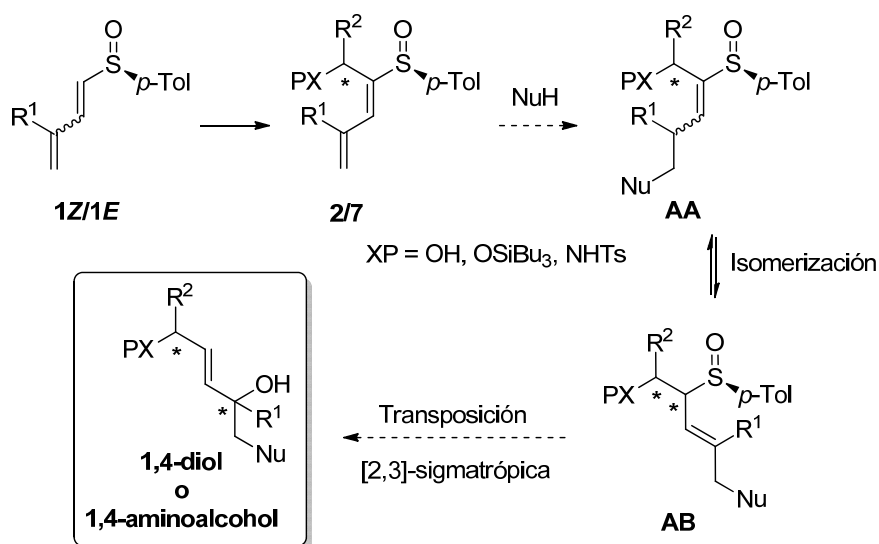
Esquema 2.3



2.2. OBJETIVOS.

Basándonos en nuestra experiencia de trabajo con 1-sulfinil dienos y sus respectivos α -hidroxi y α -amino derivados, según metodología desarrollada en nuestro grupo y considerando nuestro interés en la transposición [2,3]-sigmatrópica, habiéndola estudiado en sustratos cíclicos como sulfinil dihidropiranos, nos propusimos combinar ambos aspectos. A partir de los 1-sulfinil dienos α -hetero sustituidos, **2-7**, nuestro objetivo fue estudiar la adición conjugada de nucleófilos que, en un primer paso generarían vinil sulfóxidos **AA**, susceptibles de sufrir isomerización a sulfóxidos alílicos **AB**, que por transposición [2,3]-sigmatrópica, generarían 1,4-dioles o 1,4-aminoalcoholes según el sustrato inicial.

Esquema 2.4

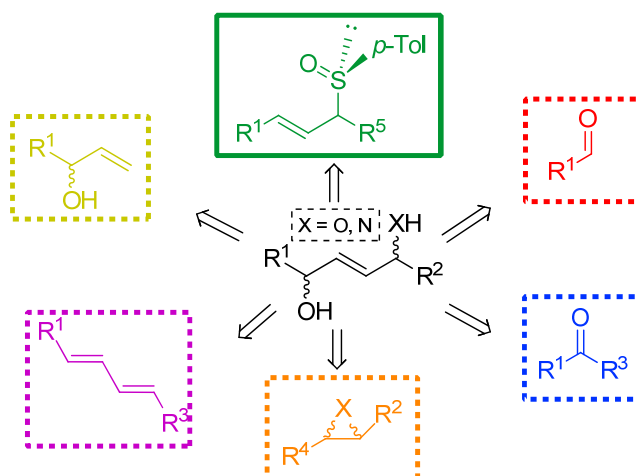


2.3. ANTECEDENTES DE SÍNTESIS DE 1,4-DIOLES Y 1,4-AMINOALCOHOLES ÓPTICAMENTE PUROS.

Clasificaremos la síntesis de 1,4-dioles ópticamente puros según la metodología utilizada:

- Adición de reactivos organometálicos o alquinos sobre **compuestos carbonílicos**.
- Reducción selectiva de **cetonas funcionalizadas**.
- Uso de **epóxidos o aziridinas** como material de partida.
- Nuevos métodos de funcionalización de **1,3-dienos**.
- Metátesis cruzada de **alcoholes alílicos**.
- Transposición [2,3]-sigmatrópica de **sulfóxidos alílicos**.

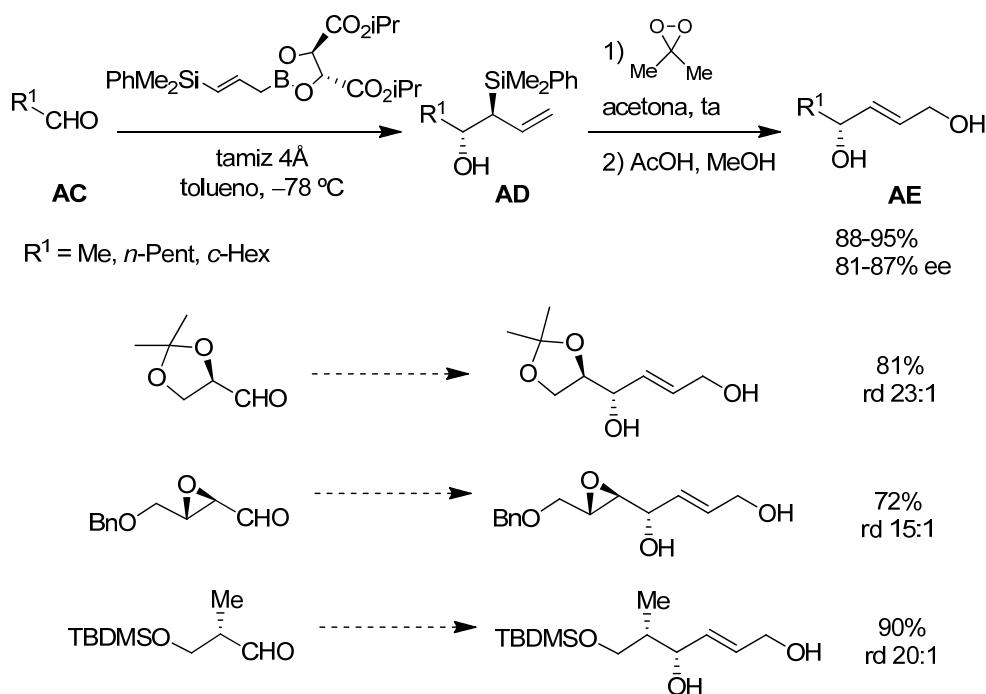
Esquema 2.5



2.3.1. Adición de reactivos organometálicos o alquinos sobre compuestos carbonílicos.

En los años 90 Roush²⁶ desarrolla un método para la síntesis de 1,4-dioles basado en la adición de un γ -silylalilboronato quiral sobre un aldehído **AC**, generando un silanol intermedio **AD** con completa selectividad *anti*, que por oxidación selectiva y olefinación tipo Petersen permite la obtención del 1,4-diol **AE** (Esquema 2.6). Los rendimientos (72-95%) y excesos enantioméricos (excesos diastereoméricos en caso de existir centro estereogénico en el aldehído) son variables, de moderados a buenos (81-87% ee o rd 15:1-23:1).

Esquema 2.6

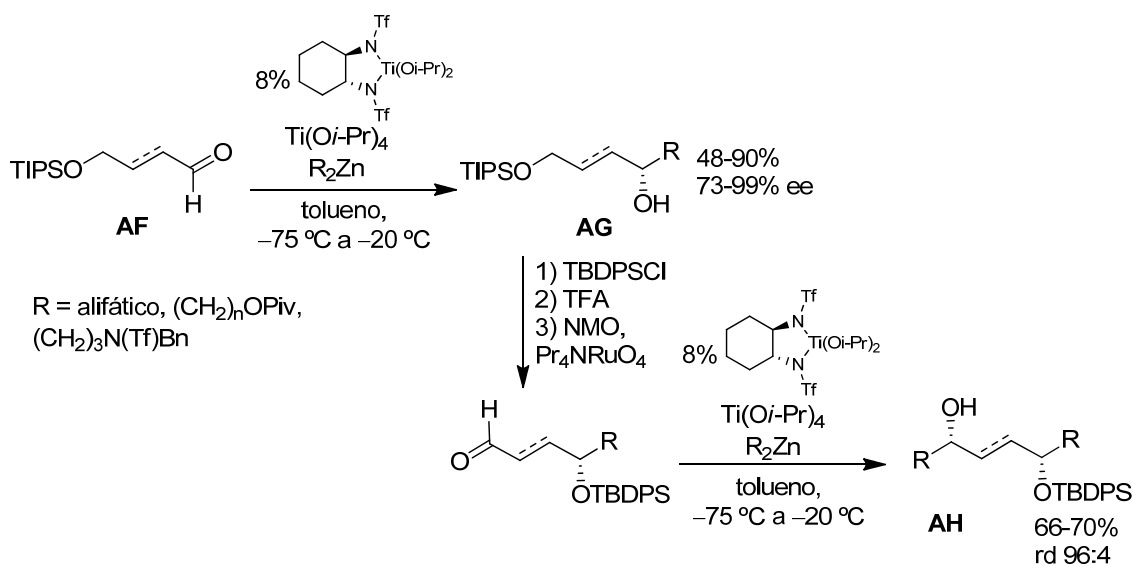


En 1994 Knochel²⁷ publica un método elegante dirigido a la síntesis enantioselectiva de 1,4-dioles simétricos por adición de dialquilzincs sobre γ -alcoxialdehídos, utilizando complejos de Titanio con ligandos quirales de tipo 1,2-diaminociclohexano. Prepara 1,4-dioles con un único centro estereogénico **AG** por adición de reactivos organometálicos, con diverso grado de funcionalización, sobre γ -hidroxialdehídos saturados y α,β -insaturados **AF** (Esquema 2.7), con rendimientos de moderados a buenos (43-90%) y excesos enantioméricos de buenos a excelentes (73-99%). Finalmente, aplica de forma consecutiva esta metodología para generar 1,4-dioles funcionalizados **AH** con elevado stereocontrol.

²⁶ (a) Roush, W. R.; Grover, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7567-7570. (b) Roush, W. R.; Grover, P. T. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1981-1998.

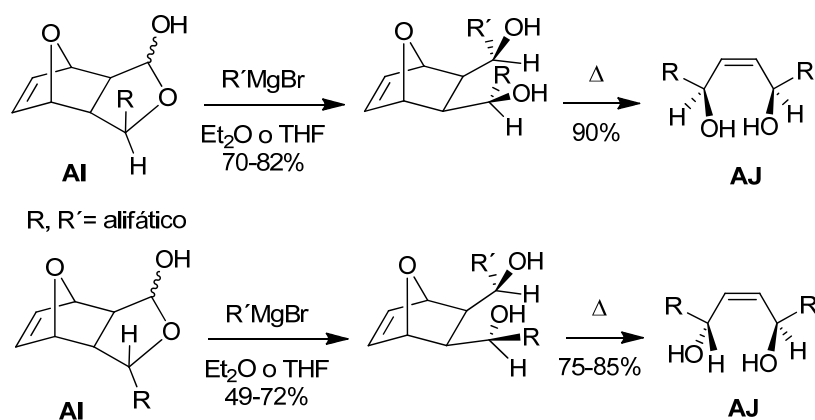
²⁷ Vettel, S.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5849-5852.

Esquema 2.7



Paralelamente Bloch²⁸ por adición de derivados organometálicos sobre un carbonilo enmascarado como lactol tricíclico, consigue elevado grado de diastereoselección *sin* o *anti*, según la configuración del estereocentro existente (Esquema 2.8). Por apertura del lactol **AI** al adicionar el reactivo de Grignard y reacción de retro Diels-Alder se generan (Z)-2-alkeno-1,4-dioles **AJ**, con buenos rendimientos, que pueden ser reducidos a 1,4-dioles saturados. Solo se preparan algunos ejemplos, todos ellos con sustitución alifática, siendo por tanto muy limitada su aplicación.

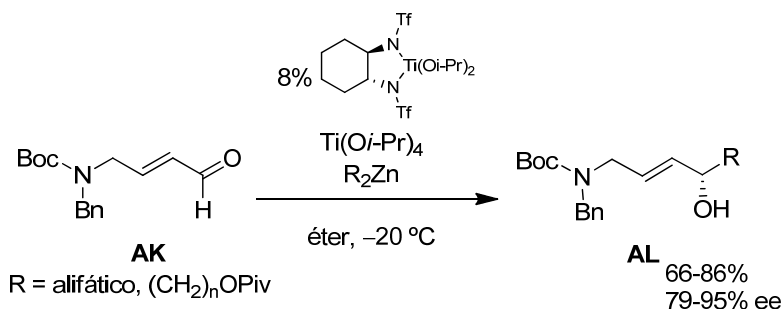
Esquema 2.8



²⁸ Bloch, R.; Brillet, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 333-336.

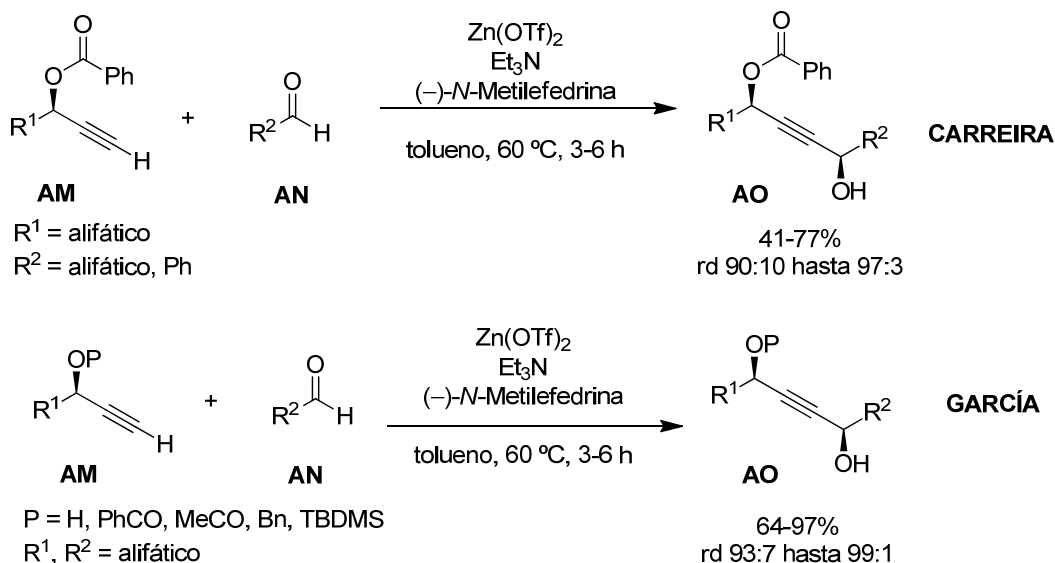
De nuevo, Knochel,²⁹ en 1998 desarrollando su idea de adición de compuestos organozínicos sobre aldehídos, utiliza α -, β - o γ -aminoaldehídos **AK**, para generar los correspondientes 1,2-, 1,3- o 1,4-aminoalcoholes **AL** (Esquema 2.9).

Esquema 2.9



Los grupos de García³⁰ y Carreira³¹ han utilizado alcoholes propargílicos quirales terminales **AM**, a través de la metodología descrita previamente por Carreira, adicionándolos sobre diversos aldehídos **AN**, catalizado por $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ y metilefedrina como ligando quiral (Esquema 2.10). Se obtienen 2-alquín-1,4-dioles **AO** con rendimiento variable y elevado diastereocontrol, si bien limitado a ejemplos con sustitución alifática, excepto en uno de los ejemplos de Carreira, donde utiliza benzaldehído, con una clara disminución en el rendimiento (41%) y en el estereocontrol (rd 90:10).

Esquema 2.10



²⁹ Lutz, C.; Lutz, V.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6385-6402.

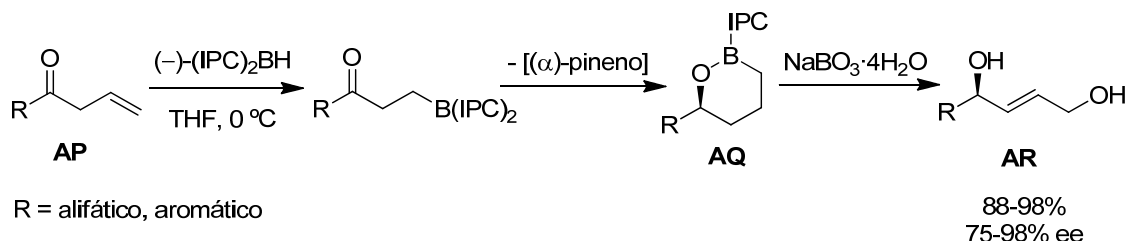
³⁰ Amador, M.; Ariza, X.; García, J.; Ortiz, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2691-2694.

³¹ Díez, R. S.; Adger, B.; Carreira, E. M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8341-8344.

2.3.2. Reducción selectiva de cetonas funcionalizadas.

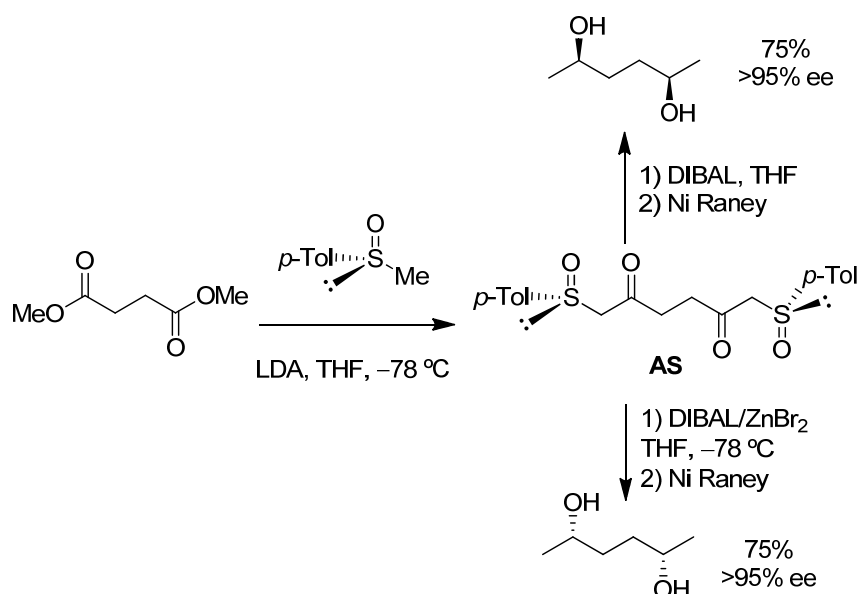
Molander³² en el año 1994 publica uno de los primeros trabajos centrado en la hidrobioración de cetonas alílicas **AP** y posterior reducción intramolecular estereoselectiva, a través de un intermedio cíclico de seis miembros **AQ**, que por oxidación, genera el 1,4-diol final **AR** (Esquema 2.11). Es un proceso limitado a la obtención de un alcohol primario, con rendimientos excelentes y excesos enantioméricos de buenos a excelentes.

Esquema 2.11



Los grupos de Solladié y García-Ruano³³ llevaron a cabo la síntesis de ambos enantiómeros del hexano-2,5-diol por reducción diastereoselectiva de compuestos 1,4-dicarbonílicos **AS** utilizando sulfóxidos como auxiliares quirales (Esquema 2.12), siguiendo la metodología descrita previamente por Solladié para la reducción de β-ceto sulfóxidos, con excelentes rendimiento y estereocontrol, pero con limitada variabilidad estructural.

Esquema 2.12

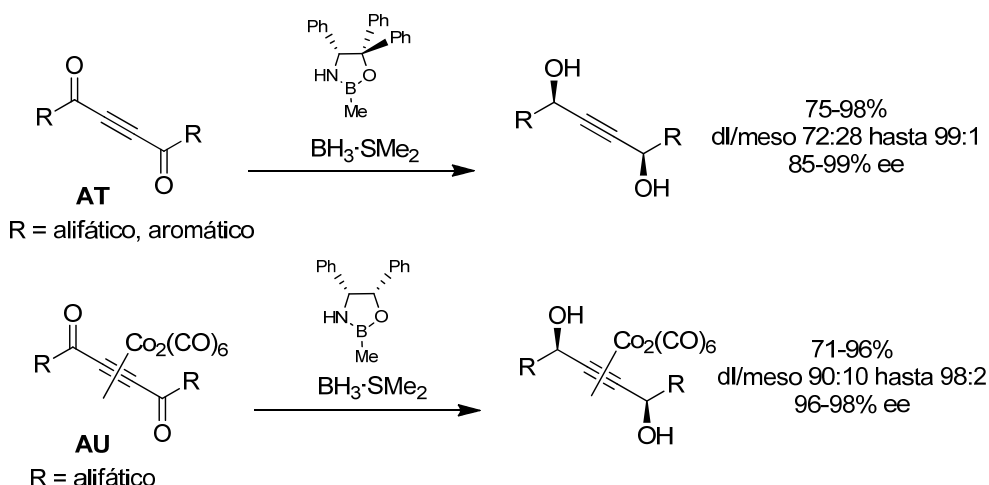


³² Molander, G. A.; Bobbitt, K. L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2676-2678.

³³ Solladié, G.; Huser, N.; García-Ruano, J. L.; Adrio, J.; Carreño, M. C.; Tito, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5297-5300.

Poco después, el grupo de García³⁴ aborda de nuevo la síntesis de 1,4-dioles quirales, basándose en estudios previos de Quallich³⁵ y otros sobre reducción de compuestos 1,4-dicarbonílicos. Utilizan 1,4-dicetonas bisalílicas, bispropargílicas o bien totalmente saturadas, intentando su reducción estereoselectiva empleando oxazaborolidinas quirales, consiguiendo los mejores resultados con las alquinildionas **AT** y sus correspondientes complejos de Co **AU** (Esquema 2.13). Si bien consiguen buenos rendimientos (71-98%), relación dl:meso (72:28-90:10) y enantioncontrol (85-99%) en algunos casos, sólo está aplicado a la síntesis de 1,4-dioles simétricos y con sustituyentes poco diversos.

Esquema 2.13



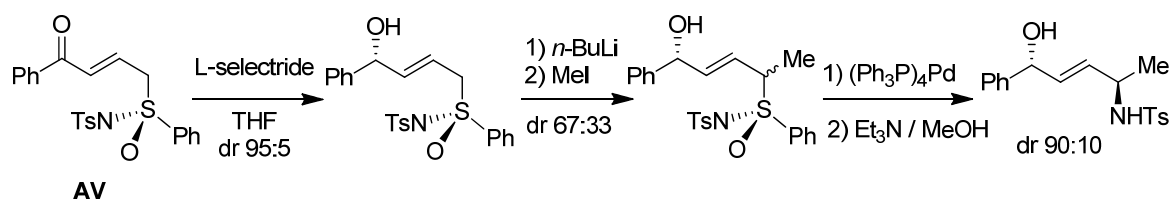
Uno de los escasos métodos existentes para la síntesis de 1,4-aminoalcoholes fue desarrollado por Pyne³⁶ a través de la reducción diastereoselectiva de una cetona α,β -insaturada utilizando una sulfoximina en la posición γ , **AV**, seguido de una sustitución alílica catalizada por Pd (Esquema 2.14). A pesar de conseguir buenos resultados en la reducción selectiva del carbonilo, la estereoselectividad de la sustitución alílica es modesta, no explorándose variabilidad estructural alguna.

³⁴ (a) Bach, J.; Berenguer, R.; García, J.; Loscertales, T.; Manzanal, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1091-1094. (b) Bach, J.; Berenguer, R.; García, J.; López, M.; Manzanal, J.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron* **1998**, 54, 14947-14962. (c) Ariza, X.; Bach, J.; Berenguer, R.; Farràs, J.; Fontes, M.; García, J.; López, M.; Ortiz, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5307-5313.

³⁵ Quallich, G. J.; Keavey, K. N.; Woodall, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4729-4732.

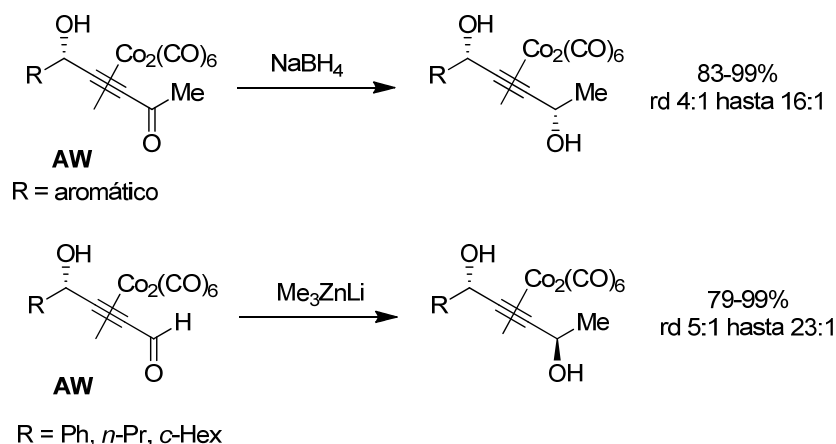
³⁶ Pyne, S. G.; Dong, Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6131-6134.

Esquema 2.14



Recientemente el grupo de Hayashi³⁷ ha utilizado la inducción asimétrica 1,4, en 1,4-hidroxi carbonil alquinos quirales, a través de sus complejos de cobalto **AW**, intentando la reducción o la adición estereoselectiva de organometálicos usando cetonas o aldehídos, obteniendo buenos resultados a favor del isómero *sin* o *anti*, respectivamente (Esquema 2.15).

Esquema 2.15



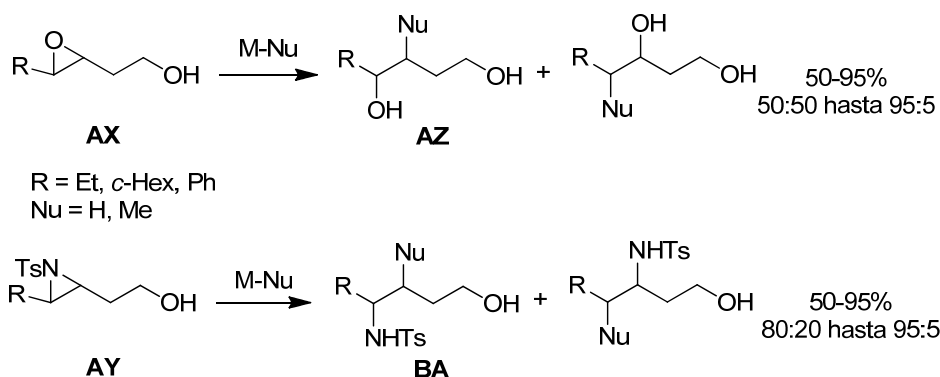
2.3.3. Uso de epóxidos o aziridinas como material de partida.

En 1997 Tanner,³⁸ dentro de una investigación más amplia sobre la apertura regioselectiva de epóxidos, estudia la regioselectividad en la apertura de epóxidos y aziridinas derivados de alcoholes homoalílicos **AX** y **AY**, para dar 1,4-dioles **AZ** y 1,4-aminoalcoholes **BA** con rendimientos y regioselectividades variables, altamente dependientes de la sustitución, alifática o aromática, del reactivo, así como de la geometría del epóxido (Esquema 2.16).

³⁷ Hayashi, Y.; Yamaguchi, H.; Toyoshima, M.; Nasu, S.; Ochiai, K.; Shoji, M. *Organometallics* **2008**, 27, 163-165.

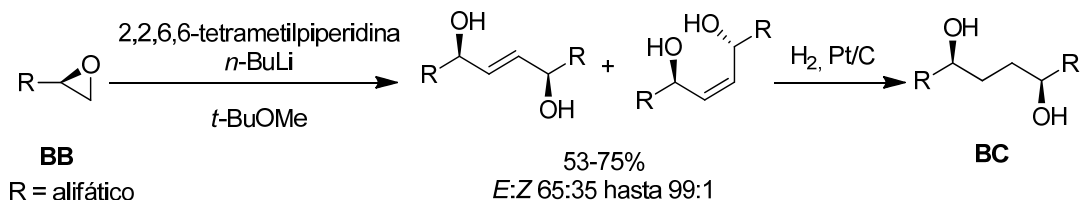
³⁸ Tanner, D.; Groth, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 16139-16146.

Esquema 2.16



Años más tarde, el grupo de Hodgson³⁹ publica un trabajo de dimerización de epóxidos terminales **BB** utilizando amiduros voluminosos como base iniciadora del proceso. Se obtienen 1,4-dioles insaturados simétricos con rendimientos moderados, si bien la selectividad *E:Z* varía según la sustitución en el epóxido (Esquema 2.17). La hidrogenación del doble enlace conduce a 1,4-dioles saturados **BC**.

Esquema 2.17

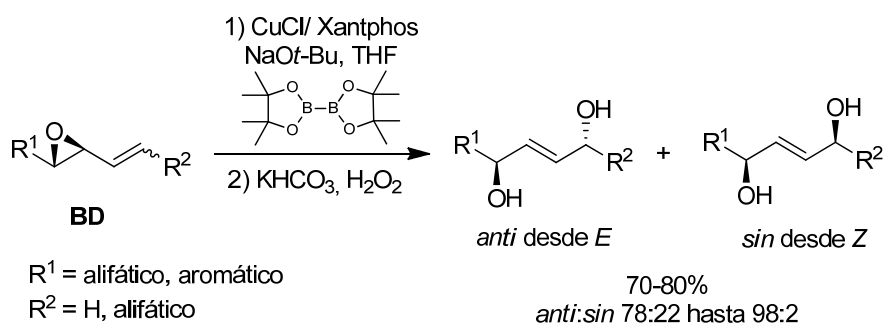


Muy recientemente, dentro de nuestro grupo de investigación,⁴⁰ aprovechando la metodología existente sobre adición catalizada por Cu de derivados orgánicos de boro sobre carbonatos y ésteres alílicos, se ha llevado a cabo la síntesis de 1,4-dioles *sin* o *anti*, según la geometría del doble enlace de partida, utilizando epóxidos alílicos **BD**, con buenos rendimientos (70-80%) y diastereocontrol (78:22-98:2).

³⁹ Hodgson, D. M.; Bray, C. D.; Kindon, N. D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2305-2308.

⁴⁰ Tortosa, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3950-3953.

Esquema 2.18



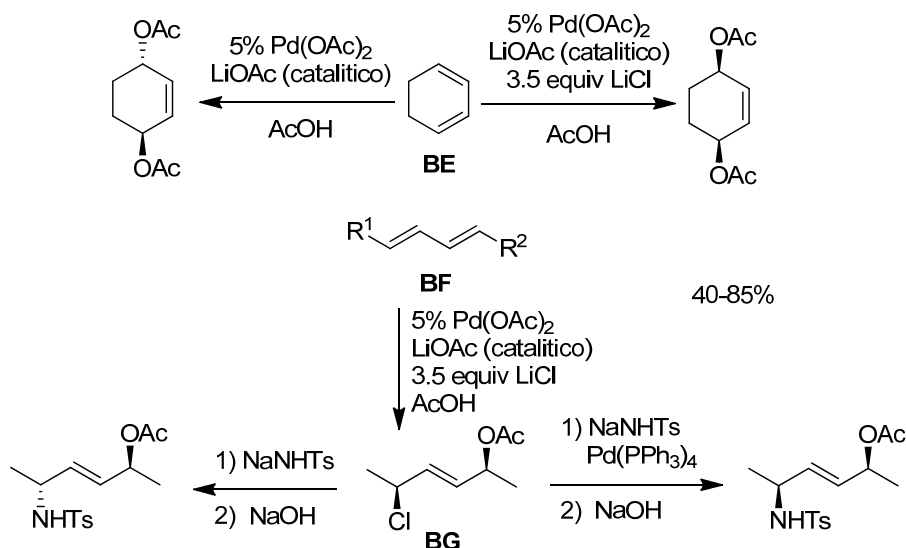
2.3.4. Nuevos métodos de funcionalización de 1,3-dienos.

La funcionalización de compuestos 1,3-diénicos ha sido y sigue siendo un constante reto en química orgánica, sobre todo en cuanto al control de la regio- y la estereoquímica.

A partir de los años 80, el grupo de Bäckvall⁴¹ estudia el control estereoquímico en la funcionalización catalizada por Pd, primero de ciclohexadieno **BE**, y posteriormente de sustratos acíclicos **BF**, consiguiendo la 1,4-diacetoxilación (Esquema 2.19). Evalúan algunos sustituyentes como posible grupo director de la estereoquímica así como aditivos para controlar la entrada del nucleófilo sobre el complejo de π -alil paladio, consiguiendo rendimientos de moderados a buenos y controlando la estereoquímica relativa *cis/trans* en sustratos con mezclas regioisoméricas 1,2- y 1,4- y diastereoméricas dl:meso nada satisfactorias, no explorándose la versión enantioselectiva. Posteriormente amplían la metodología funcionalizando 1,3-dienos por 1,4-acetoxicloración, generando el 1,4-acetoxicloruro **BG**, que se puede convertir al correspondiente 1,4-diol o 1,4-aminoalcohol. En este caso tanto el regiocontrol como el control estereoquímico son aceptables, si bien es necesario un segundo paso, bien de sustitución nucleófila directa sobre el cloruro o bien a través de sustitución alílica catalizada por metales, como Pd.

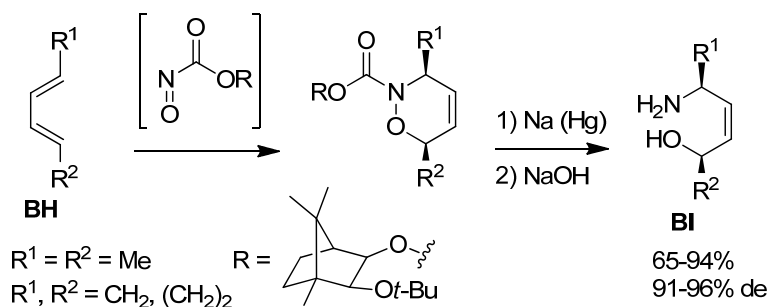
⁴¹ (a) Bäckvall, J. E.; Nordberg, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4959-4960. (b) Bäckvall, J. E.; Byström, S. E.; Nordberg, R. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4619-4631. (c) Bäckvall, J. E.; Nystroem, J. E.; Nordberg, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3676-3686. (d) Bäckvall, J. E.; Schink, H. E.; Renko, Z. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 826-831.

Esquema 2.19



Otra forma distinta de funcionalización de dienos conjugados **BH**, pero limitada a la síntesis de 1,4-aminoalcoholes fue puesta a punto por el grupo de Stephen Martin,⁴² mediante reacción Diels-Alder con nitrosocarbamatos, generando aductos que por reducción e hidrólisis permiten la obtención de 1,4-aminoalcoholes **BI**. A pesar de que esta idea había sido desarrollada previamente, no se habían obtenidos buenos resultados en el diastereocontrol por la limitación en sustrato y auxiliares quirales. Se trata de un método sencillo, con buenos rendimientos y excesos diastereoméricos, pero limitado a la síntesis de 1,4-aminoalcoholes sencillos con geometría *Z*.

Esquema 2.20



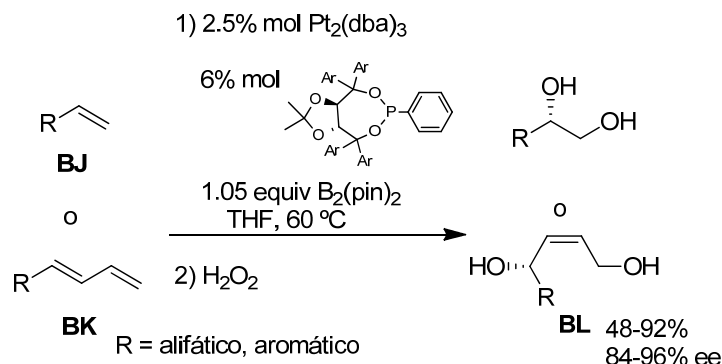
El grupo de Morken⁴³ ha venido desarrollando desde hace algunos años la funcionalización de alquenos simples **BJ** y de dienos conjugados **BK** con diboratos, catalizado por metales de transición como Pt o Ni. A partir de 1,3-dienos cíclicos y no cíclicos **BK** por activación con un metal de transición se produce una primera boración, generando una especie de π -alil metal, seguido de

⁴² Martin, S. F.; Hartmann, M.; Josey, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3583-3586.

⁴³ (a) Kliman, L. T.; Mlynarski, S. N.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13210-13211. (b) Burks, H. E.; Kliman, L. T.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9134-9135. (c) Ely, R. J.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4348-4351.

una segunda boración, a través de una especie intermedia de tipo diboronato alílico, que por oxidación permite la obtención del 1,4-diol alílico con geometría *Z* **BL** (Esquema 2.21). Como limitación, para los sustratos acíclicos un grupo hidroxilo ha de ser primario, si bien el regiocontrol 1,4- frente a 1,2-, los rendimientos y los excesos enantioméricos son muy buenos.

Esquema 2.21

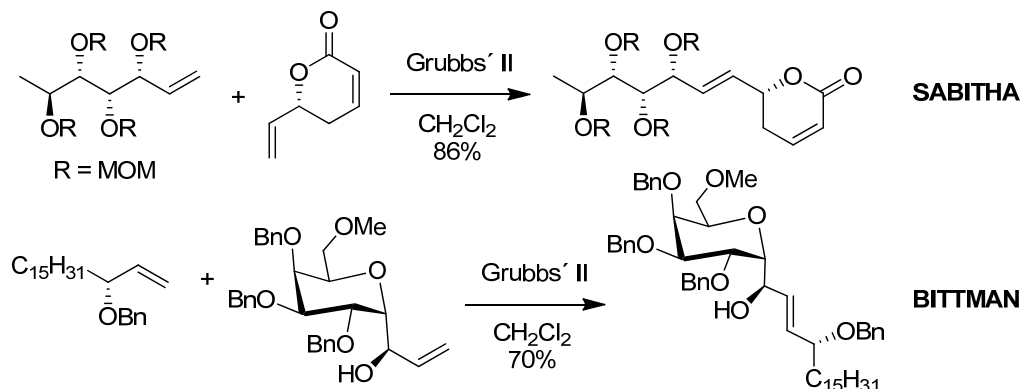


2.3.5. Metátesis cruzada de alcoholes alílicos.

Como ejemplo de esta posibilidad se presentan dos estudios recientes, donde de forma aislada se utiliza la metátesis cruzada de alcoholes alílicos para general 1,4-dioles ópticamente puros, dirigido a la síntesis de dos productos naturales.

Sabitha⁴⁴ en la etapa final de la síntesis de (+)-anamarina emplea el catalizador de Grubbs de 2ª generación para ensamblar dos fragmentos consistentes en dos alcoholes alílicos ópticamente puros, para generar el 1,4-diol deseado (Esquema 2.22). Igualmente Bittman⁴⁵ en una etapa avanzada de la síntesis de un análogo C-glicósido de α -galactosilceramida, utiliza el mismo catalizador para ensamblar dos alcoholes alílicos ópticamente puros, uno de ellos derivado de galactosa, obteniendo muy buen rendimiento.

Esquema 2.22



⁴⁴ Sabitha, G.; Reddy, C. N.; Gopal, P.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5736-5739.

⁴⁵ Liu, Z.; Bittman, R. *Org. Lett.* **2012**, 14, 620-623.

2.3.6. Transposición [2,3]-sigmatrópica de sulfóxidos alílicos.

Si bien este tipo de reordenamiento está dirigido a la síntesis de alcoholes alílicos, con la pertinente funcionalización, previa a la transposición [2,3]-sigmatrópica o a posteriori, existe algún ejemplo de síntesis de 1,4-dioles. Para facilitar un estudio completo y ofrecer una visión general de este tipo de reordenamiento, estos ejemplos se incluirán en el apartado siguiente.

2.4. ANTECEDENTES DE LA TRANSPOSICIÓN [2,3]-SIGMATRÓPICA DE SULFÓXIDOS ALÍLICOS.

A pesar de que el proceso de racemización y estereomutación en sulfóxidos era conocido,⁴⁶ no es hasta la década de los años 60 cuando el grupo del profesor Kurt Mislow²⁰ emprende un estudio sistemático sobre la racemización térmica en sulfóxidos, estudiando parámetros termodinámicos (entalpías y entropías de reacción) y parámetros cinéticos (constantes de equilibrio). Para la mayor parte de los sulfóxidos estudiados la racemización podía ser explicada por una ruptura homolítica con formación de radicales, puesta de manifiesto por elevadas entalpías de reacción y entropías positivas, junto con constantes de reacción bajas y de primer orden. Sin embargo, en *p*-tolil sulfóxidos alílicos esta explicación no era válida, ya que presentaban valores de entalpías de reacción menores y entropías negativas, con constantes cinéticas hasta cinco órdenes de magnitud superior, lo cual hizo pensar en un mecanismo alternativo, a través de un intermedio de tipo sulfenato, mediante un proceso concertado y cíclico (Esquema 2.23). Asimismo el rango de temperatura necesario para la racemización de los sulfóxidos alílicos era considerablemente menor (50-70 °C) que para los sulfóxidos con sustitución alifática o aromática (130-150 °C). Otro dato que apoya el mecanismo descrito es la influencia del disolvente, ya que para disolventes de mayor polaridad existe una mayor entalpía de reacción así como una entropía más positiva, debido a una mayor solvatación de la especie polar sulfóxido, no afectando a la especie intermedia cíclica sin cargas. Finalmente, no se observan subproductos derivados de descomposición o de un proceso no concertado.

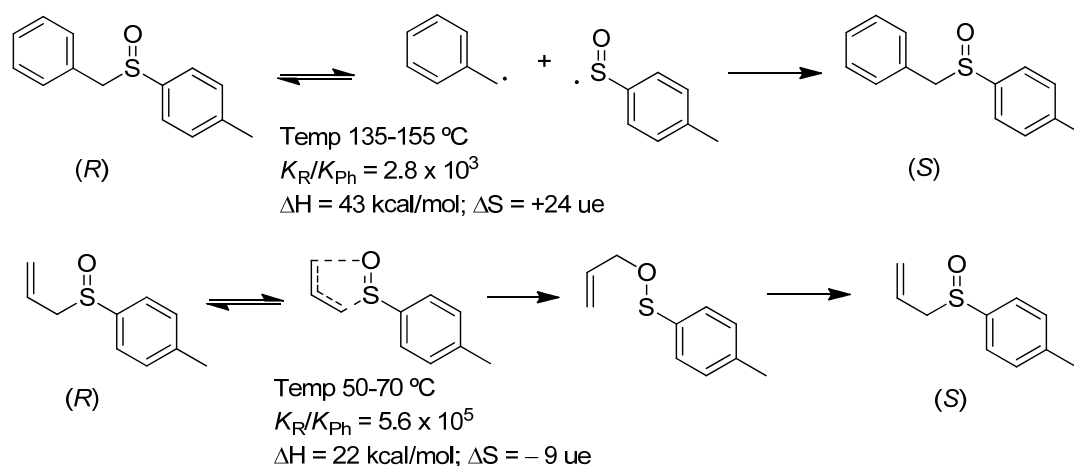
Continuando con su estudio, Mislow, en analogía con el reordenamiento de Meisenheimer, intenta aislar el sulfenato intermedio propuesto. Al intentar prepararlo obtiene directamente, como producto mayoritario el correspondiente sulfóxido alílico, concluyendo que la fuerza motora del reordenamiento es la formación del enlace S=O, de gran fortaleza, debido a la retrodonación del

⁴⁶ (a) Fries, K.; Vogt, W. *Ber.* **1911**, *44*, 756-757. (b) Baw, H.; Bennett, G. M.; Dearn, P. *J. Chem. Soc.* **1934**, 680-685. (c) Farina, G.; Montanari, F.; Negrini, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1959**, *89*, 1548-1950. (d) Mislow, K.; Schneider, P.; Ternay, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2957-2958.

²⁰(a) Rayner, D. R.; Miller, E. G.; Bickart, P.; Gordon, A. J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3138-3139. (b) Miller, E. G.; Rayner, D. R.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3139-3140. (c) Bickart, P.; Carson, F. W.; Jacobus, J.; Miller, E. G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4869-4876. (d) Tang, R.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2100-2104.

par de electrones libre del oxígeno sobre los orbitales d vacantes en el azufre, siendo esta fuerza motora opuesta al reordenamiento de Meisenheimer.

Esquema 2.23



De forma paralela el grupo de Stirling⁴⁷ es el primero en utilizar este reordenamiento, partiendo del sulfóxido alílico, intentando capturar el sulfenato intermediario con piperidina, para obtener el correspondiente alcohol alílico. Sin embargo, es el grupo del profesor David Evans^{22a,48} el que lleva a cabo estudios de captura del sulfenato intermediario **BN** con diversos tiófilos, obteniendo buenos resultados en la síntesis de alcoholes alílicos partiendo de sulfóxidos alílicos **BM**, concluyendo que se trata de un proceso en dos etapas, primero la transposición sulfóxido-sulfenato como etapa lenta, y posterior ruptura del enlace S-O como etapa rápida (Esquema 2.24). Evans,^{22b} en una revisión temprana de la transposición de sulfóxidos alílicos señala la obtención en todos los casos de alcoholes alílicos **BO** con doble enlace de geometría *E*, atribuyéndolo al mecanismo de la reacción, sin ofrecer explicación alguna.

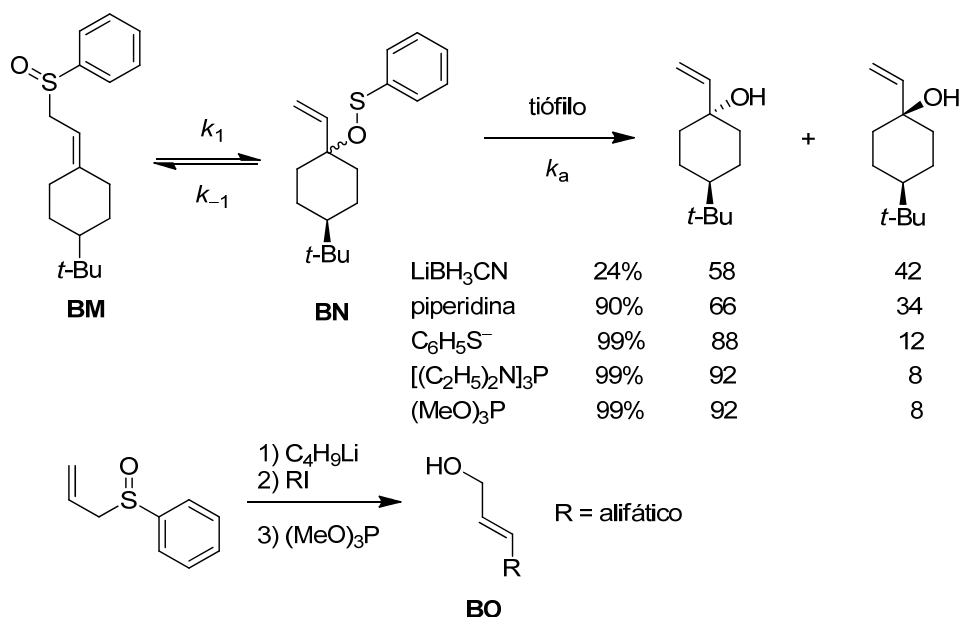
⁴⁷ Abbott, D. J.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 818-821.

²² (a) Evans, D. A.; Andrews, G. C.; Sims, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4956-4957.

⁴⁸ (a) Evans, D. A.; Andrews, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3672-3674. (b) Evans, D. A.; Andrews, G. C.; Fujimoto, T. T.; Wells, D. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 1385-1388. (c) Evans, D. A.; Andrews, G. C.; Fujimoto, T. T.; Wells, D. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 1389-1392.

²² (b) Evans, D. A.; Andrews, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 147-155.

Esquema 2.24



Muy pronto distintos grupos comienzan a aplicar esta nueva metodología en la síntesis de productos naturales. Evans⁴⁹ encadena cicloadición [4+2] y transposición [2,3]-sigmatrópica para la síntesis de derivados de Hasubanan. En 1973, Grieco⁵⁰ publica la síntesis del Nuciferol, siendo una etapa clave la síntesis de un alcohol alílico trisustituido utilizando la transposición sulfóxido-sulfenato. En 1978 Trost⁵¹ también utiliza como paso clave en la aproximación a la síntesis de Verrucarol la transposición de sulfóxidos alílicos. En 1994 Carreño y García Ruano⁵² publican un trabajo al que nos referiremos en varias ocasiones en esta tesis doctoral, donde se lleva a cabo una cicloadición Diels-Alder entre un 1-sulfinil dieno y *N*-metilmaleimida, generando un aducto con un sulfóxido alílico, que posteriormente someten a transposición [2,3]-sigmatrópica. En 1999 Weinreb⁵³ utiliza la transposición [2,3]-sigmatrópica de un sulfóxido alílico en una etapa temprana de la primera síntesis de Agelastatina A (Esquema 2.25).

⁴⁹ Evans, D. A.; Bryan, C. A.; Sims, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2891-2892.

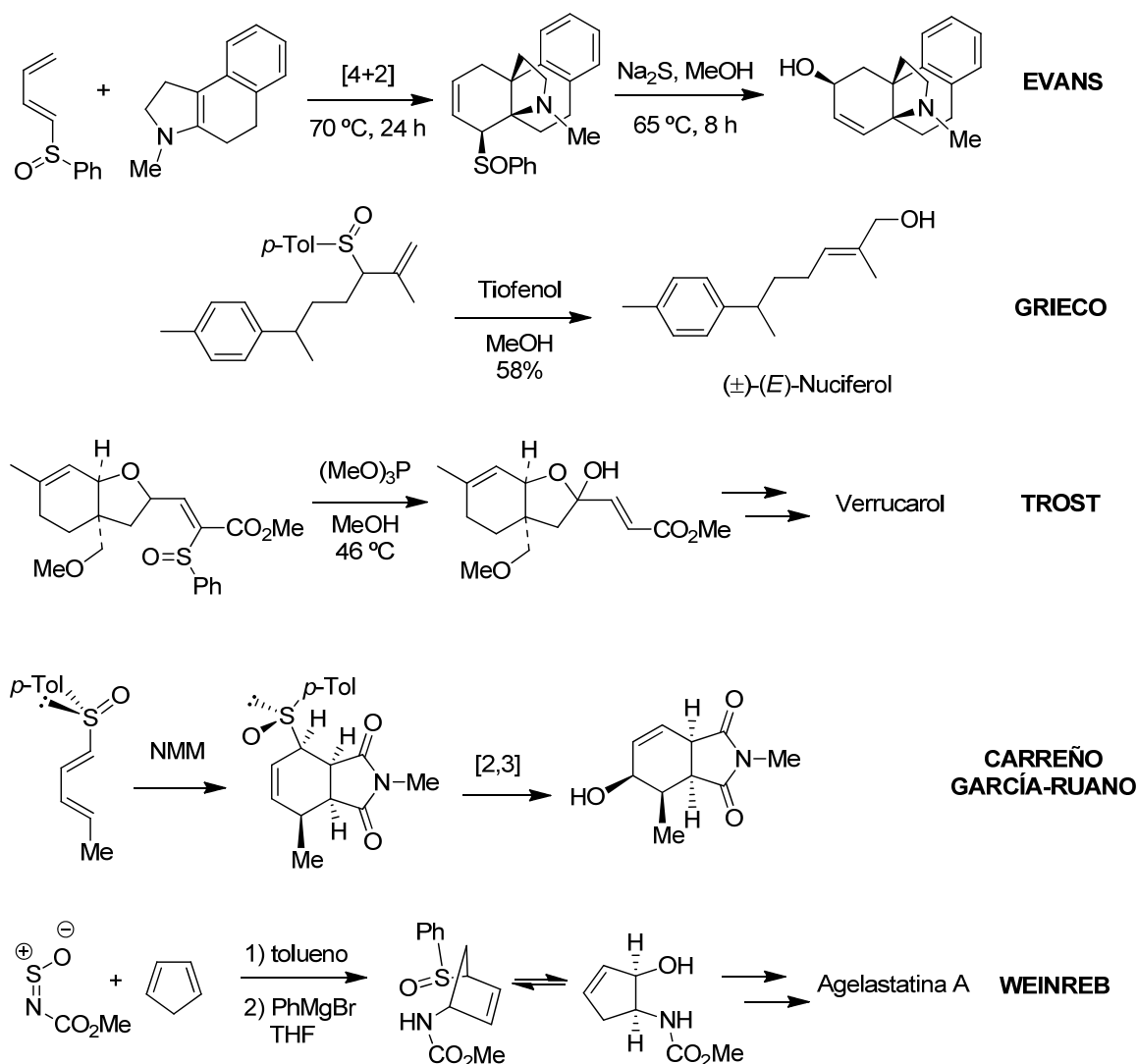
⁵⁰ Grieco, P. A.; Finkelhor, R. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2245-2247.

⁵¹ Trost, B. M.; Rigby, J. H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2938-2940.

⁵² (a) Arce, E.; Carreño, M. C.; Cid, M. B.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3421-3426. (b) Carreño, M. C.; Cid, M. B.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2151-2158.

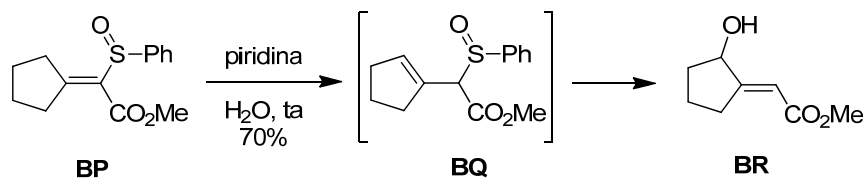
⁵³ Stien, D.; Anderson, G. T.; Chase, C. E.; Koh, Y.-h.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9574-9579.

Esquema 2.25



En los años 80 se produce una explosión en el número y diversidad de publicaciones y estudios. Uda⁵⁴ utiliza α -sulfinil ésteres α,β -insaturados **BP**, promoviendo una isomerización al correspondiente α -sulfinil éster β,γ -insaturado **BQ** en condiciones básicas, que sufre transposición [2,3]-sigmatrópica, obteniendo ésteres γ -hidroxi- α,β -insaturados **BR** (Esquema 2.26).

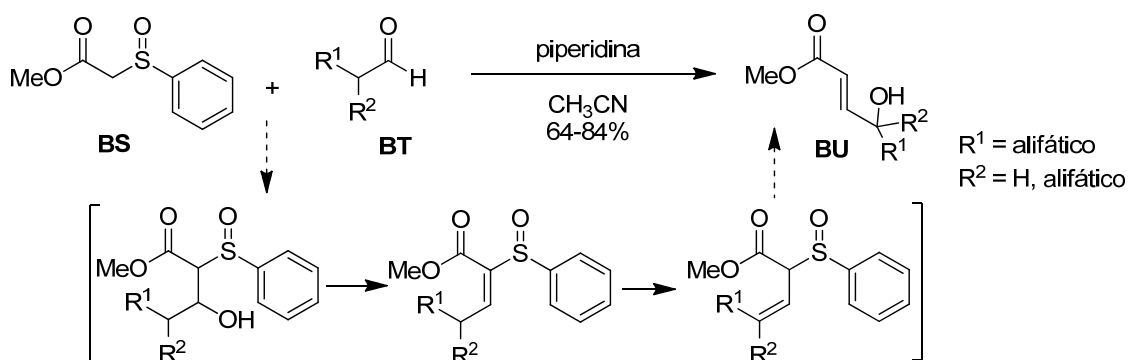
Esquema 2.26



⁵⁴ Yamagiwa, S.; Sato, H.; Hoshi, N.; Kosugi, H.; Uda, H. *J.Chem.Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 570-583.

A principio de los años 80 se acuña el término SPAC (*Sulfoxide Piperidine and Carbonyl reaction*) para hacer referencia a las reacciones que involucran una condensación de Knoevenagel entre un α -sulfinil carbanión y un compuesto carbonílico, normalmente un aldehído, catalizada por una base, normalmente piperidina, seguido de deshidratación para generar un sulfóxido alílico por isomerización del doble enlace, que en el medio básico de reacción a través de la transposición [2,3]-sigmatrópica genera el alcohol alílico. Tanikaga⁵⁵ es el primero en utilizar esta cascada de reacciones, utilizando β -sulfinil ésteres **BS** con diversos aldehídos **BT** y exceso de piperidina, obteniendo con excelentes rendimientos ésteres γ -hidroxi- α,β -insaturados **BU** de configuración *E* (Esquema 2.27). Como ventajas, el propio autor indica que se trata de un proceso simple, reactivos accesibles y condiciones suaves, aunque limitado al uso de aldehídos, puesto que las cetonas no reaccionan.

Esquema 2.27



Poco tiempo después Nokami⁵⁶ amplía la metodología al uso de cetonas **BV**, que con α -sulfinil acetonitrilos **BW** en presencia de una base, conduce a γ -hidroxialquenonitrilos regioisoméricos **BX** y **BY** (Esquema 2.28), aplicándolo a la síntesis de terpenoides como la Sirenina. Años más tarde ampliaría este estudio al uso de los β -ceto sulfóxidos **BZ**,⁵⁷ obteniendo con muy buenos resultados γ -hidroxicetonas α,β -insaturadas **CA**, aplicándolo en la síntesis de productos naturales, como el macrólido Pirenoforina⁵⁸ o Decarestrictina L.⁵⁹

⁵⁵ (a) Tanikaga, R.; Nozaki, Y.; Tanaka, K.; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1982**, 11, 1703-1706. (b) Tanikaga, R.; Nozaki, Y.; Tamura, T.; Kaji, A. *Synthesis* **1983**, 134, 134-135.

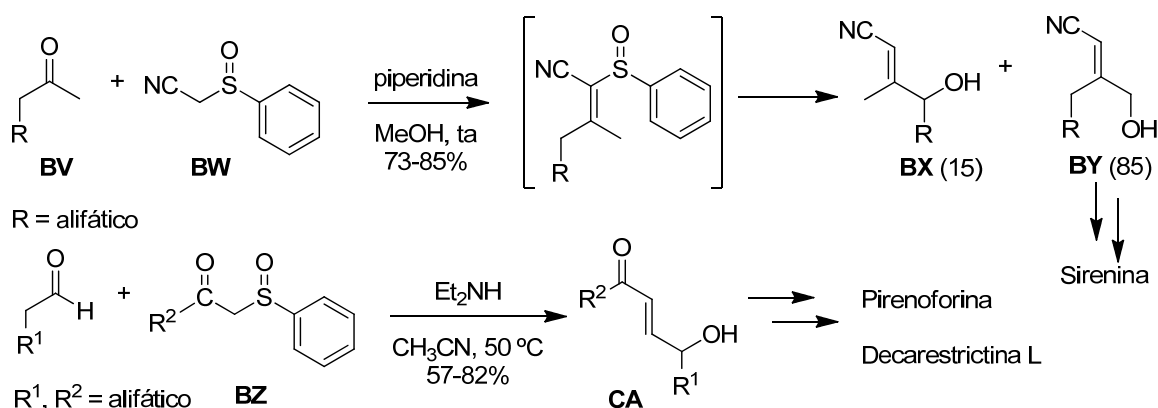
⁵⁶ (a) Ono, T.; Tamaoka, T.; Yuasa, Y.; Matsuda, T.; Nokami, J.; Wakabayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7890-7893. (b) Nokami, J.; Mandai, T.; Nishimura, A.; Takeda, T.; Wakabayashi, S.; Kunieda, N. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5109-5112.

⁵⁷ (a) Nokami, J.; Nishimura, A.; Sunami, M.; Wakabayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 649-650. (b) Nokami, J.; Kataoka, K.; Shiraishi, K.; Osafune, M.; Hussain, I.; Sumida, S.-i. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1228-1232.

⁵⁸ Nokami, J.; Taniguchi, T.; Gomyô, S.; Kakiyama, T. *Chem. Lett.* **1994**, 23, 1103-1106.

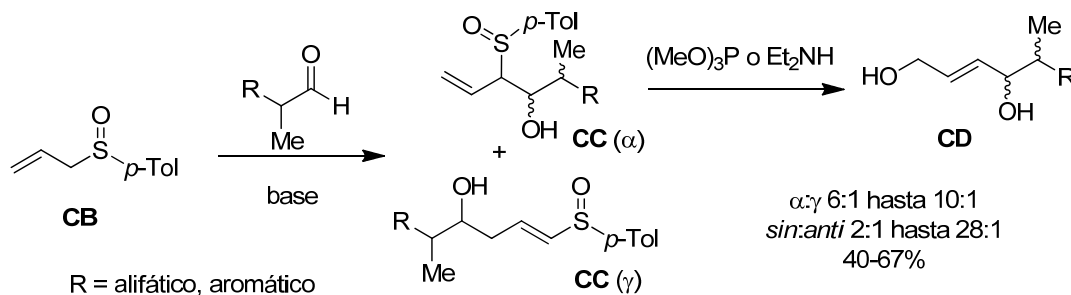
⁵⁹ Nokami, J.; Taniguchi, T.; Ogawa, Y. *Chem. Lett.* **1995**, 24, 43-44.

Esquema 2.28



El grupo de Cinquini y Cozzi⁶⁰ publican la síntesis de 1,4-dioles **CD** por adición del α-carbanión del alil sulfóxido **CB** sobre un aldehído, seguido de transposición [2,3]-sigmatrópica (Esquema 2.29). Aunque la idea es buena, experimentalmente existen limitaciones como mezcla de productos **CC** de adición α:γ, mezclas *sin:anti* en la adición sobre el aldehído, junto con la necesidad de ser primario uno de los hidroxilos.

Esquema 2.29



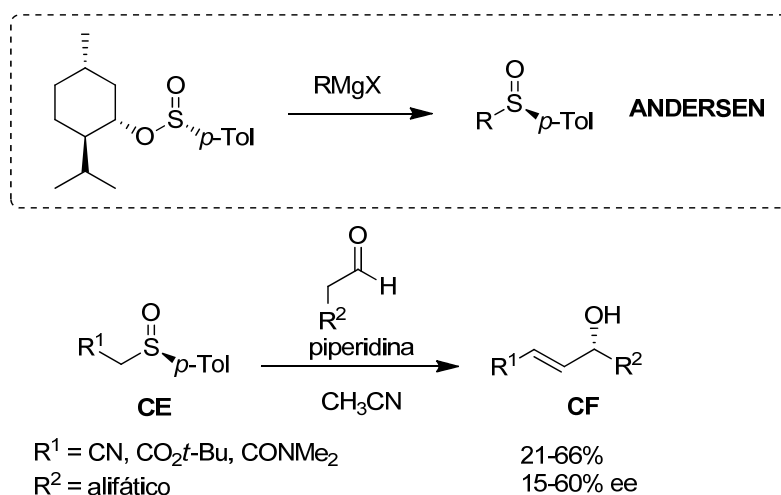
Hasta el momento todos los estudios se habían desarrollado utilizando compuestos racémicos, pero en 1985 el grupo de Cinquini y Cozzi⁶¹ explora, por primera vez, la versión enantioselectiva, empleando sulfóxidos ópticamente puros. Utilizando el método de Andersen,⁶² a partir de *p*-tolilsulfonato de mentilo obtienen los sulfóxidos **CE**, que por reacción con diversos aldehídos y piperidina en exceso, conducen a los alcoholes alílicos **CF**, similares a los obtenidos previamente, con rendimientos globales y excesos enantioméricos moderados (15-60% ee) y fuertemente dependientes del sustrato (Esquema 2.30).

⁶⁰ (a) Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 366-367. (b) Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L.; Stefanelli, S. *Tetrahedron* **1986**, 42, 5443-5450.

⁶¹ Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L.; Restelli, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1985**, 637-641.

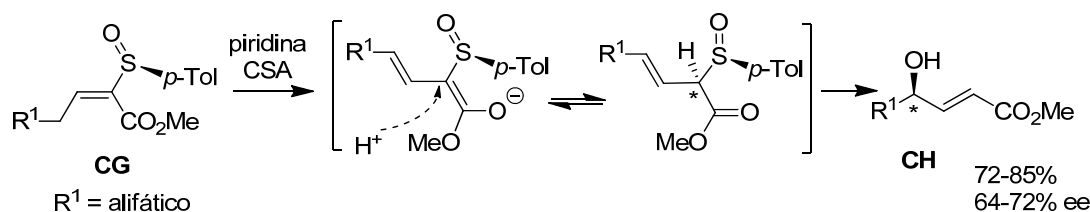
⁶² Andersen desarrolla un método sencillo para la síntesis de sulfóxidos ópticamente puros a partir de sulfonato de mentilo, por adición de un compuesto organometálico RMgX, que por inversión del centro estereogénico en el azufre, incorporará el resto R. Ver: Andersen, K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 93-95.

Esquema 2.30



De forma paralela Uda⁶³ estudia la versión enantioselectiva, a partir de α -sulfinil ésteres α,β -insaturados **CG**, por tratamiento con una mezcla de piridina y ácido (\pm)-canforsulfónico como fuente de protones. Obtiene los ésteres γ -hidroxi- α,β -insaturados **CH** con buenos rendimientos (72-85%) y enantiocontrol (64-72% ee), atribuyendo el estereocontrol a la protonación del enolato posterior a la isomerización de vinil a alil sulfóxido, etapa previa a la transposición (Esquema 2.31). Llevan a cabo pocos ejemplos, todos ellos con sustitución alifática.

Esquema 2.31



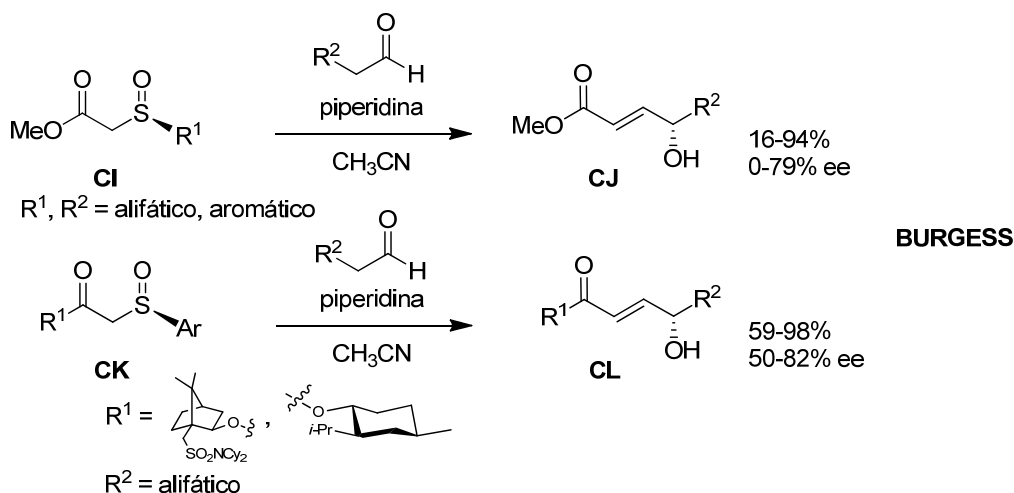
A comienzos de los 90 el grupo de Burgess⁶⁴ profundiza en la búsqueda de la versión asimétrica de la reacción SPAC, centrándose en estudiar la condensación y posterior transposición de β -sulfinil ésteres **CI** con aldehídos en presencia de piperidina, para obtener ésteres γ -hidroxi α,β -insaturados **CJ**. Explora la influencia de la sustitución en el sulfóxido, utilizando grupos de distinta naturaleza estérica y electrónica, obteniendo los mejores resultados con grupos electroattractores, con enantiocontrol máximo de 79% ee (Esquema 2.32). Intentando mejorar sus resultados incorpora otro auxiliar quiral en la molécula **CK**, (ésteres de mentilo o alcanfor), estudiando combinaciones de las stereoquímicas del sulfóxido y del auxiliar quiral extra, concluyendo que existe un par “*matched*” y “*mismatched*” (sic.). Los mejores resultados para **CL** se obtienen con los

⁶³ Kosugi, H.; Kitaoka, M.; Takahashi, A.; Uda, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1268-1270.

⁶⁴ (a) Burgess, K.; Henderson, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3633-3636. (b) Burgess, K.; Cassidy, J.; Henderson, I. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2050-2058.

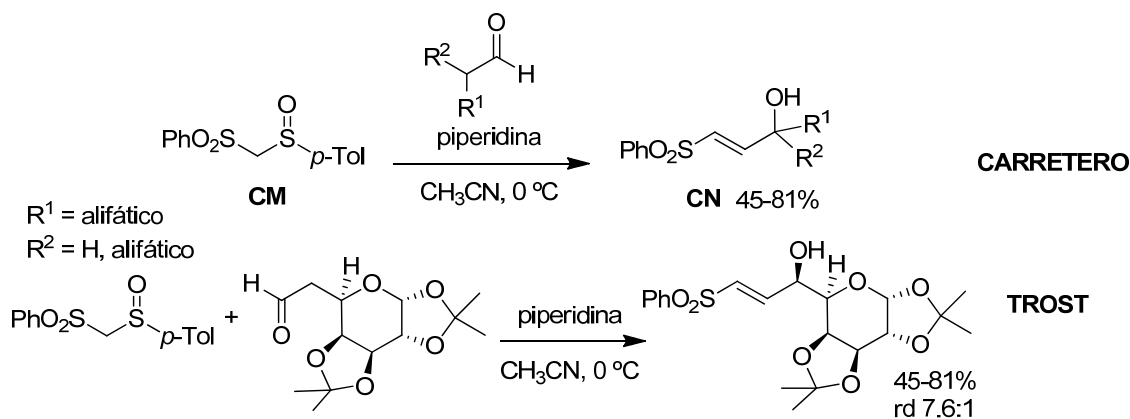
derivados de alcanfor para sulfóxido de configuración *R*, con valores de enantiocontrol de 82% ee (Esquema 2.32).⁶⁵ Trost,⁶⁶ también publica un artículo en referencia a este doble estereocontrol.

Esquema 2.32



Carretero⁶⁷ amplía la reacción SPAC al uso de α -sulfinil fenilsulfonas **CM**, en lugar de los análogos ésteres, en su versión racémica, consiguiendo sulfonas γ -hidroxi α,β -insaturadas **CN** (Esquema 2.33). Existen limitaciones estructurales al no poder existir sustitución en el doble enlace debido al propio curso de la reacción, y en la posición alílica, que debe ser alifática y no ramificada. Un ejemplo de la versión diastereoselectiva, utilizando un aldehído quiral derivado de carbohidrato, la publica Trost⁶⁸ un año más tarde (Esquema 2.33).

Esquema 2.33



⁶⁵ (a) Burgess, K.; Henderson, I. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4325-4328. (b) Burgess, K.; Henderson, I. *Tetrahedron* **1991**, 47, 6601-6616.

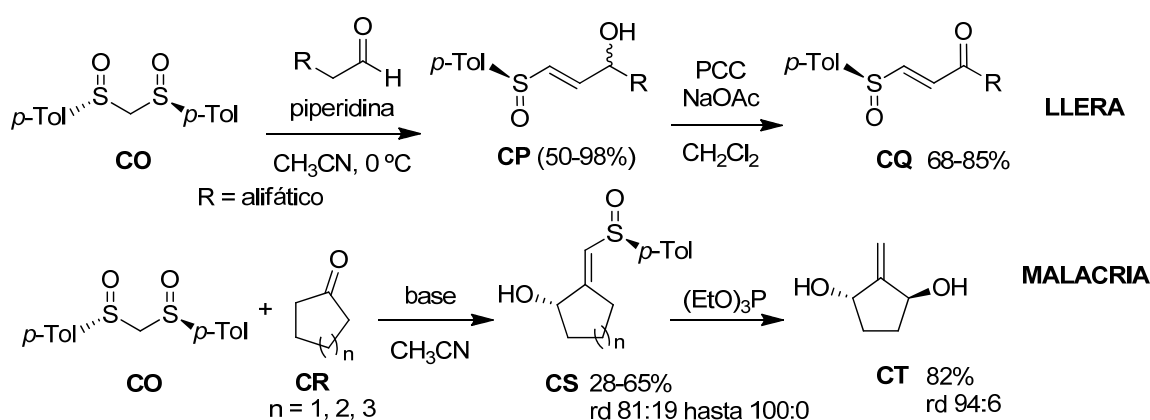
⁶⁶ Trost, B. M.; Mallart, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8025-8028.

⁶⁷ Domínguez, E.; Carretero, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2487-2490.

⁶⁸ Trost, B. M.; Grese, T. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3189-3192.

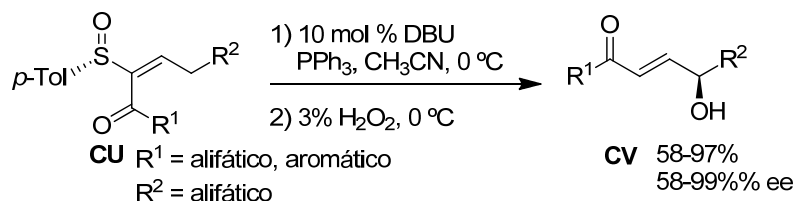
Poco tiempo después el grupo de Llera⁶⁹ utiliza bissulfóxidos ópticamente puros **CO**, si bien, dada la posibilidad de que ambos sulfóxidos participen en la transposición [2,3]-sigmatrópica obtiene los productos como mezclas 1:1 de diastereoisómeros **CP**, que puede oxidar a las correspondiente cetonas α,β -insaturadas **CQ**, o bien utilizar una resolución enzimática (Esquema 2.34). Años más tarde el grupo de Malacria⁷⁰ retoma esta idea del uso de bissulfóxidos con sustratos muy particulares, de estructura cíclica **CR**, consiguiendo elevado diastereocontrol parando la reacción en los alcoholes alílicos **CS** o continuando hasta los dioles alílicos **CT**, pero con claras limitaciones, ya que por ejemplo el uso de cetonas acíclicas, según los autores sólo conduce a descomposición (Esquema 2.34).

Esquema 2.34



Recientemente el grupo de Miura⁷¹ ha publicado un estudio de la transposición [2,3]-sigmatrópica en cetonas α -sulfinil- α,β -insaturadas **CU**, previa isomerización a la correspondiente cetona β,γ -insaturada catalizado por DBU, obteniendo cetonas γ -hidroxi- α,β -insaturadas **CV** (Esquema 2.35). Los rendimientos (55-97%) y el estereocontrol (58-99%) son variables y fuertemente dependientes de la sustitución de la enona, obteniendo los mejores resultados para sustitución alifática y los peores para derivados aromáticos o bencílicos. Se trata a grandes rasgos de la versión enantioselectiva de los estudios de Nokami.

Esquema 2.35



⁶⁹ (a) Guerrero-de la Rosa, V.; Ordóñez, M.; Alcudia, F.; Llera, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4889-4892.

(b) Guerrero de la Rosa, V.; Ordóñez, M.; Llera, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1089-1094.

⁷⁰ Brebion, F.; Nájera, F.; Delouvrié, B.; Lacôte, E.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Synthesis* **2007**, 2273-2278.

⁷¹ Miura, M.; Toriyama, M.; Kawakubo, T.; Yasukawa, K.; Takido, T.; Motohashi, S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3882-3885.

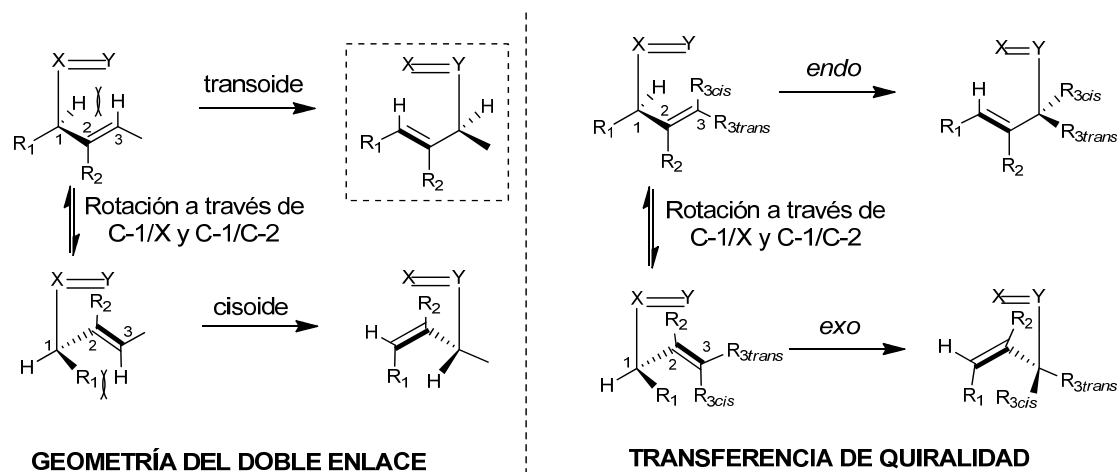
Para finalizar este apartado dedicado a la transposición [2,3]-sigmatrópica de sulfóxidos alílicos, un aspecto de enorme importancia es el control de la estereoquímica en este reordenamiento. Como se ha visto, desde los primeros resultados, los autores observaron por una parte la formación de dobles enlaces *E* como únicos productos, así como un elevado control del nuevo centro estereogénico, en caso de formarse. Hoffmann⁷² en una revisión brillante desgrana todos estos aspectos comunes a las transposiciones [2,3]-sigmatrópicas, haciendo hincapié en la de sulfóxidos alílicos. Como ya se ha indicado, esta transposición tiene lugar a través de un intermedio cíclico de 5 miembros tipo sobre, donde pueden existir dos conformaciones distintas, nombradas por Mislow como transoide o cisoide, que llevarían a la formación de productos de geometría *E* o *Z* respectivamente. En el caso sencillo de dobles enlaces 1,2-disustituídos, con sustitución R¹ en C-1, mientras que en el conformero cisoide por disposición de R¹ en posición pseudoaxial existiría una interacción 1,3-diaxial no enlazante entre R¹ (C-1) y H (C-3), en el conformero transoide, por disposición de R¹ en posición ecuatorial, esta interacción 1,3-diaxial sería entre H (C-1) y H (C-3), de menor impedimento estérico, y menos desfavorecedora, y que llevaría a la formación de productos *E* (Esquema 2.36). En el caso más complicado de enlaces trisustituídos, con sustitución R² en C-2, la preferencia por el conformero transoide o cisoide dependerá del impedimento estérico relativo entre los sustituyentes y su volumen, si bien normalmente discurre a través del conformero transoide, ya que se observa de forma mayoritaria los productos *E*.

La transferencia de quiralidad requiere un estudio más detallado y profundo por ser más compleja, pudiendo hacer referencia a tres tipos de transferencia de quiralidad:

- 1) **1→3** Si C-1 es asimétrico y C-3 es proquiral: este tipo de transferencia se da dentro del propio sistema alílico y es consecuencia del curso suprafacial de la reacción. Si se parte de un único estereoisómero se obtiene total control estereoquímico.
- 2) **X→3** Si X (S) es asimétrico y C-3 es proquiral: se refiere a la transferencia de quiralidad desde el azufre hacia el carbono alílico donde se forma el nuevo centro oxigenado. Mislow estudia este tipo de transferencia de quiralidad en profundidad, concluyendo que existen dos tipos de estados de transición diastereoméricos, *endo* y *exo*, según el S=O se aproxime por una u otra cara del doble enlace. La estabilidad relativa de ambos hará preferir un camino u otro. Se ha observado que si existe sustitución en C1 (R₁), la transferencia de quiralidad 1→3 controla la transferencia global en la reacción, para generar geometría final *E*.
- 3) **X→Y** Si X (S) es asimétrico y Y (O) es proquiral: no es el caso de la transposición sulfóxido-sulfenato.

⁷² Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 563-572.

Esquema 2.36



En los años 90 el grupo de William Jorgensen⁷³ elabora un estudio mecanocuántico de la transposición [2,3]-sigmatrópica de alil sulfóxidos donde se analizan los posibles intermedios así como el efecto del disolvente para ofrecer una explicación teórica sobre los resultados observados durante tres décadas en cuanto a regioselectividad y estereoquímica de esta transposición.

2.5. ANTECEDENTES DE NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN.

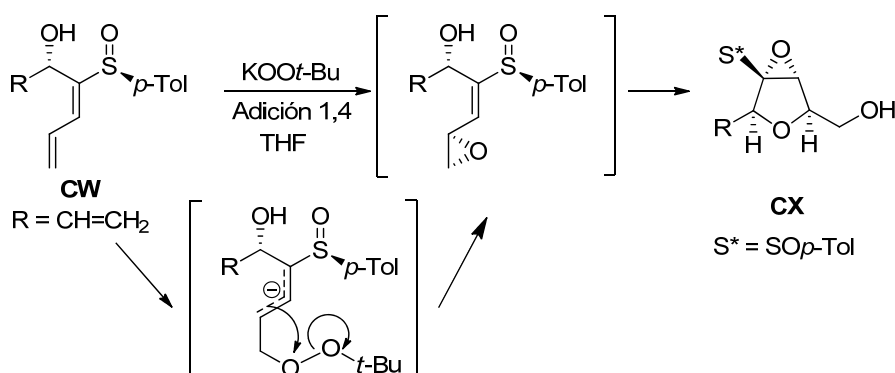
En cuanto a la adición conjugada 1,4 sobre α -hidroxi sulfinil dienos existen antecedentes en nuestro grupo de investigación cuando se intentó la aproximación a oxiranos enantioméricamente puros mediante epoxidación nucleófila de sulfóxidos vinílicos sencillos o con un estereocentro oxigenado en posición alílica.^{12,13} Los correspondientes epóxidos o epoxi alcoholes se obtenían con moderada a alta selectividad diastereofacial y buenos rendimientos. La epoxidación nucleófila del hidroxi sulfinil dieno **CW** condujo mayoritariamente (aunque con bajo rendimiento) al sulfinil tetrahydrofurano **CX** como único estereoisómero (Esquema 2.37). La formación de este producto implicaba necesariamente la adición conjugada 1,4 del peróxido metalado (KOOt-Bu) sobre el dieno y posterior ciclación 5-exo, seguida de epoxidación nucleófila del dihydrofuranil sulfóxido resultante.⁷⁴

⁷³ (a) Jones-Hertzog, D. K.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9077-9078. (b) Jones-Hertzog, D. K.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6682-6683.

¹² (a) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3586-3587. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Martín-Ortega, M.; Priego, J.; Viso, A.; Rodríguez, A.; Fonseca, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4954-4966.

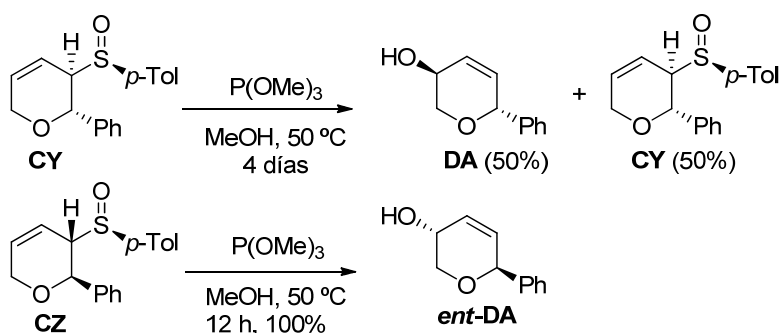
¹³ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Priego, J.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6793-6796. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Tortosa, M.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8166-8177. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Viso, A.; Cano, F. H.; Martínez-Alcázar, M. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4797-4805. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9612-9613. (e) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano,

Esquema 2.37



La transposición [2,3]-sigmatrópica de sulfóxidos alílicos ha sido objeto de estudio en nuestro grupo de trabajo, habiéndose desarrollado un estudio completo de reactividad de 3-sulfinil dihidropiranos, obtenidos por ciclación intramolecular estereocontrolada de 2-sulfinil dienos. Pruebas preliminares sobre los sustratos **CY** y **CZ** en las condiciones estándar de transposición sigmatrópica, empleando $\text{P}(\text{OMe})_3$ en MeOH mostraron una gran diferencia de reactividad entre ambos sustratos, diastereoméricos. Mientras que **CZ** reaccionaba en 12 horas y de forma cuantitativa para dar el correspondiente alcohol alílico **ent-DA**, el sulfóxido **CY** presentaba una reactividad menor, obteniéndose el producto esperado **DA** con un 50% de rendimiento recuperándose sustrato de partida. (Esquema 2.38).

Esquema 2.38

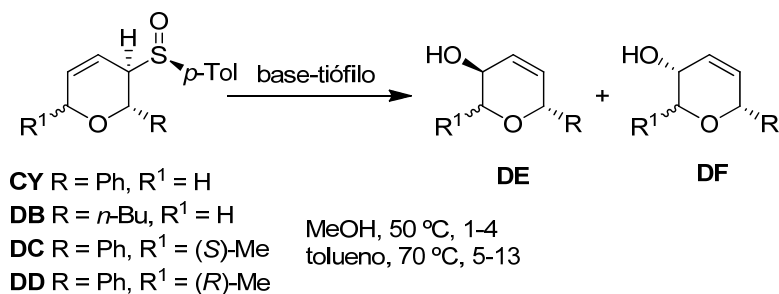


P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7755-7767. (f) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2684-2692.

⁷⁴ Para adiciones conjugadas 1,4 de nucleófilos sobre 1-sulfinil dienos sencillos, ver: (a) Guittet, E.; Julia, S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1155-1158. (b) Guittet, E.; Julia, S. *Synth. Commun.* **1981**, 11, 697-708. (c) Guittet, E.; Julia, S. *Synth. Commun.* **1981**, 11, 709-722.

De un estudio de la influencia que diferentes agentes tíoílos y disolventes ejercen sobre el rendimiento y estereoselectividad se concluyó que en condiciones normales de transposición, (P(OMe)_3 en MeOH), no se obtienen resultados buenos. Utilizando otro tíoílo, $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$, se consiguieron mejores rendimientos, pero invirtiéndose la selectividad, proponiéndose un mecanismo de apertura y cierre de anillo. Con el uso de DABCO en tolueno para aquellos sustratos menos reactivos el rendimiento y la diastereoselectividad aumentaban notablemente (Tabla 2.1).

Tabla 2.1: Transposición sigmatrópica de sulfinil dihidropiranos.



Entrada	Sustrato	Tiíoílo	Relación DE:DF	Rto
1	CY	P(OMe)_3	100:0	50%
2	DB	P(OMe)_3	100:0	19%
3	DC	P(OMe)_3	100:0	27%
4	DD	P(OMe)_3	100:0	72%
5	DB	BEMP	97:3	84%
6	DB	DABCO	100:0	77%
7	CY	DABCO	100:0	90%
8	DB	DBU	100:0	53%
9	CY	DBU	100:0	92%
10	CY	DBN	100:0	67%
11	CY	quinuclidina	100:0	69%
12	DB	P(OMe)_3	100:0	42%
13	DB	Et_2NH	100:0	83%

Como aplicación de esta metodología se ha publicado recientemente la síntesis formal de *ent*-Disiherbaina a partir de sulfinil dihidropiranos, donde el control estereoquímico de la transposición [2,3]-sigmatrópica fue un paso clave. Aplicando de nuevo la metodología puesta a

punto en nuestro grupo de investigación también se ha publicado la síntesis de deoximonato de etilo B enantiopuro, a partir de sulfinil dihidropiranos alílicos.^{17,18}

2.6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La síntesis de los productos de partida se muestra en el Esquema 2.39. Los dienil sulfóxidos (**1a-c**) se preparan, como mezcla *E/Z*, según el método de Craig⁷⁵ por reacción de metilfosfonato de dimetilo con sulfinato de mentilo y metalación *in situ* del sulfinil fosfonato intermedio, a través de reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con el aldehído deseado, según procedimiento optimizado en nuestro grupo de investigación. Para obtener los correspondientes α -hidroxi dienil sulfóxidos **2** y **3**, de geometría *E*, se procede a la litiación de la mezcla *E/Z* del vinil sulfóxido correspondiente,⁷⁶ a baja temperatura, y posterior adición del aldehído oportuno,⁷⁷ que incorporará el resto R² deseado. Los α -tosilamido dienil sulfóxidos **4** y **5** se obtuvieron de igual manera por condensación con la tosilimina correspondiente y se encontraban disponibles en el laboratorio.¹⁹ Los silil derivados **6** y **7** se obtuvieron a partir de los alcoholes **2** y **3** respectivamente en condiciones normales de sililación, según procedimiento optimizado en nuestro grupo de trabajo, por tratamiento con el clorosilano oportuno (excepto para el TIPS que se empleó el triflato de partida), en medio básico, con buenos rendimientos.

Muchos de los sustratos eran conocidos y estaban descritos en la bibliografía. Los que se han sintetizado por primera vez se han caracterizado completamente.

¹⁷ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2157-2160. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Lwoff, N.; del Águila, M. A.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6716-6727.

¹⁸ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8141-8144. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4167-4169. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N.; del Águila, M. A.; Tortosa, M.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8929-8941. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N.; Viso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 2312-2322.

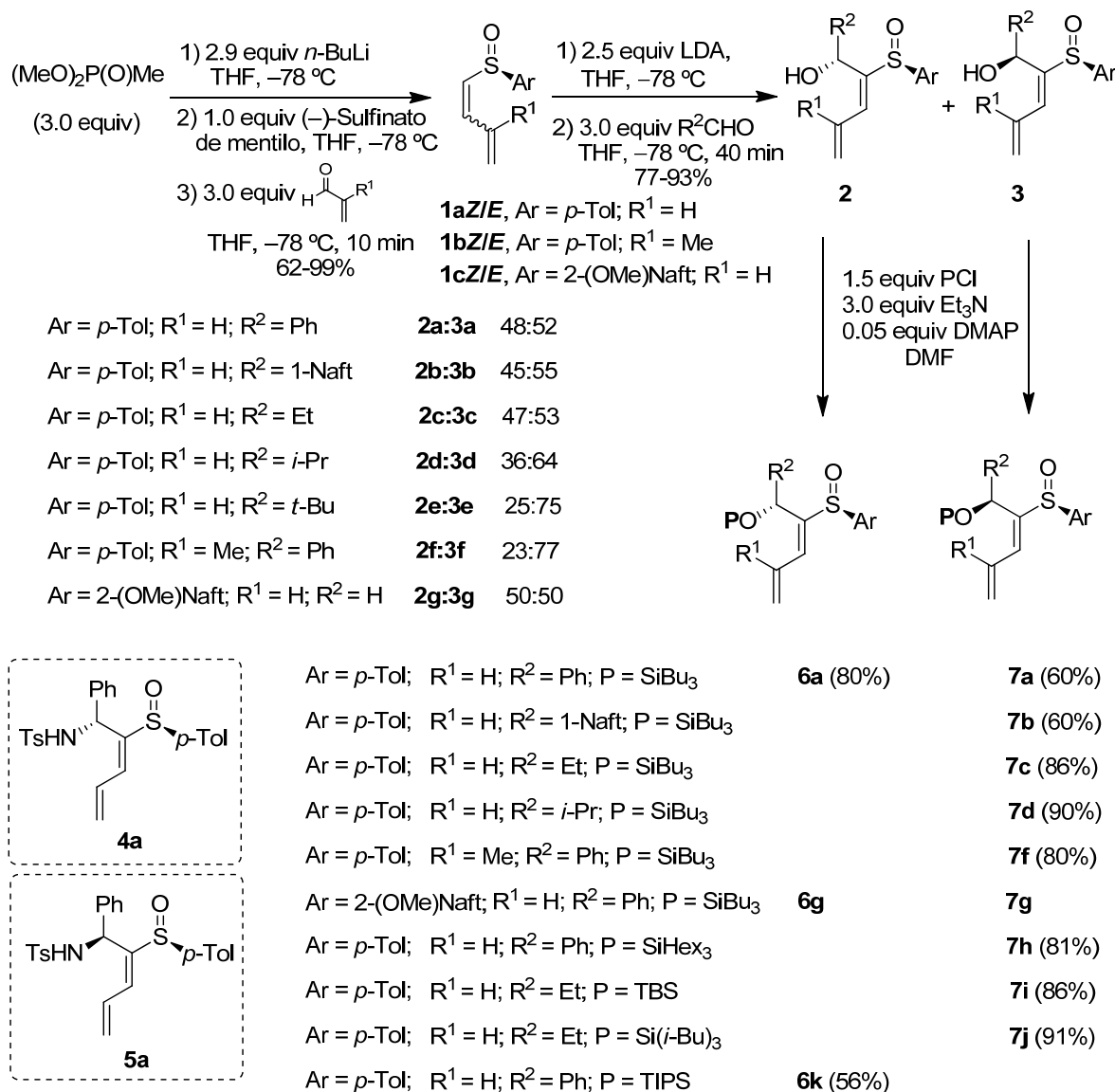
⁷⁵ Craig, D.; Daniels, K.; MacKenzie, A. R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11263-11304.

⁷⁶ Sobre los primeros intentos de metalación de vinil sulfóxidos y posterior captura con electrófilos ver: (a) Posner, G. H.; Tang, P.-W.; Mallamo, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3995-3998. (b) Okamura, H.; Mitsuhiro, Y.; Miura, M.; Takei, H. *Chem. Lett.* **1978**, 517-520.

⁷⁷ En cuanto a la síntesis de α -hidroxi vinil sulfóxidos por metalación de vinil sulfóxidos y posterior reacción con aldehídos ver: Posner, G. H.; Mallamo, P.; Miura, K.; Hulce, M. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *54*, 2307-2314.

¹⁹ (a) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Ureña, M.; Colomer, I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4775-4778. (b) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Ureña, M.; Bates, R. H.; del Águila, M. A.; Colomer, I. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 525-542.

Esquema 2.39



Para comprobar la viabilidad tanto de la adición conjugada sobre el sistema diénico como de la isomerización del vinil sulfóxido a sulfóxido alílico en medio básico, decidimos ensayar condiciones sencillas, optando por piperidina como nucleófilo, dado su doble naturaleza como nucleófilo y base moderada. A partir de los alcoholes libres **2a** y **3a** se obtuvieron los 1,4-dioles, como mezclas diastereoméricas **8a:9a** o **ent-8a:ent-9a** en una relación 60:40 y 55:45 (Tabla 2.2, entradas 1 y 2).

Al cambiar a un disolvente apolar y no prótico, como tolueno, sorprendentemente, se obtuvo una mezcla diastereomérica enriquecida en uno de los dos posibles diastereoisómeros, especialmente para el isómero de partida de configuración *R*, **2a**, obteniéndose como producto

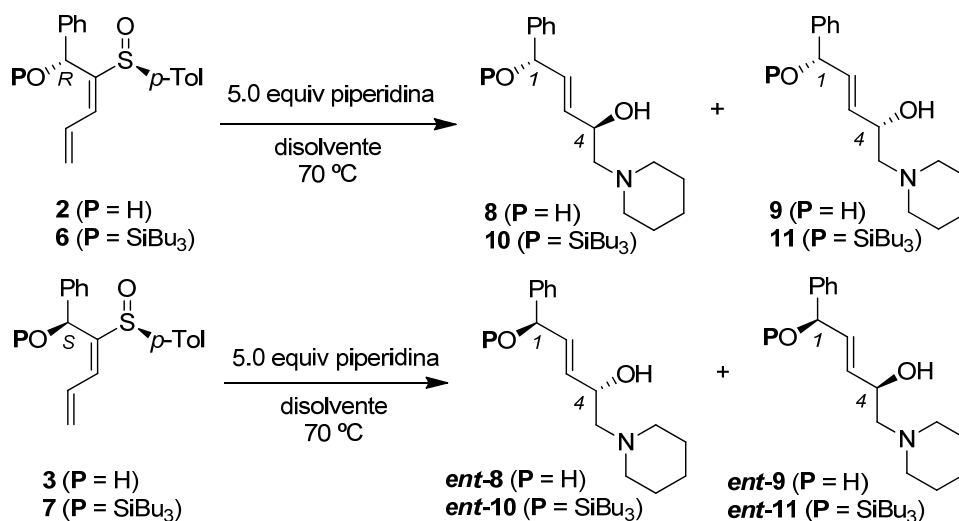
mayoritario el 1,4-diol *anti* **8a**, mientras que si partimos de **3a** (S), se obtiene una mezcla **ent-8a:ent-9a** en una relación 35:65 a favor del isómero *sin* (Tabla 2.2, entradas 3 y 4). Con el uso del disolvente polar no prótico DMF, se consiguieron resultados similares a los de tolueno, si bien con una ligera disminución de la diastereoselectividad (Tabla 2.2, entradas 5 y 6).

Asimismo se estudió el efecto de la posible coordinación que podía ejercer un ácido de Lewis sobre la unidad de β -hidroxi sulfóxido, utilizando ZnBr_2 , en disolventes de distinta naturaleza (tolueno, etanol y THF). En ninguno de los ejemplos se consiguió mejorar los resultados anteriores.⁷⁸

Teniendo en cuenta nuestra experiencia previa en reactividad y consecución de estereocontrol utilizando α -hidroxi sulfinil dienos, un elemento clave y que permitió obtener buenos resultados, por ejemplo en la epoxidación estereocontrolada de Jacobsen de estas estructuras, fue la protección del alcohol como sililoxi derivado. Utilizando como grupo protector tributilsilano (Bu_3Si), para ambos diastereoisómeros **6a** (configuración *R*) y **7a** (configuración *S*) con piperidina como nucleófilo en etanol, conseguimos obtener el 1,4-diol monoprotegido como mezcla diastereomérica enriquecida en el isómero *anti*, siendo muy notable, en este caso un elevado diastereocontrol 90:10 para el isómero de partida de configuración *S*, **7a**, mientras que partiendo del isómero *R*, **6a**, se obtiene una mezcla 60:40 (Tabla 2.2, entradas 7 y 8). Al cambiar de disolvente a tolueno, los resultados son similares, disminuyendo mínimamente el diastereocontrol (Tabla 2.2, entradas 9 y 10). Con el uso de DMF, mientras que para el isómero *S*, **7a**, la mezcla **ent-8a:ent-9a** se hace menos selectiva, pasando de 90:10 a 78:22, para el isómero *R*, **6a**, se produce un aumento notable en el estereocontrol, pasando de una mezcla 60:40 de **ent-8a:ent-9a** a 82:18 (Tabla 2.2, entradas 11 y 12). Con estos primeros ejemplos, no sólo se demuestra la reactividad propuesta, sino que se trata de un método altamente estereoselectivo.

Resumiendo, se puede obtener el 1,4-diol *anti* **8a** de forma muy diastereoselectiva partiendo del isómero *R*, **2a**, utilizando tolueno, mientras que el 1,4-diol *anti* monoprotegido **ent-10a** se consigue utilizando el isómero *S*, **7a**, llevando a cabo la reacción en etanol.

⁷⁸ Ver parte experimental de este capítulo.

Tabla 2.2: Síntesis de 1,4-dioles utilizando piperidina como nucleófilo (optimización).

Entrada	P	Sustrato (estereoquímica carbono alílico)	Disolvente	Producto (rto %)	<i>anti:sin</i> rd
1	H	2a (R)	EtOH	8a (89%)	60:40
2		3a (S)		ent-8a (90%)	55:45
3		2a (R)	tolueno	8a (97%)	90:10
4		3a (S)		ent-9a (78%)	35:65
5		2a (R)	DMF	8a (72%)	80:20
6		3a (S)		ent-9a (90%)	40:60
7	SiBu ₃	6a (R)	EtOH	10a (88%)	60:40
8		7a (S)		ent-10a (92%)	90:10
9		6a (R)	tolueno	10a (93%)	60:40
10		7a (S)		ent-10a (92%)	85:15
11		6a (R)	DMF	10a (91%)	82:18
12		7a (S)		ent-10a (92%)	78:22

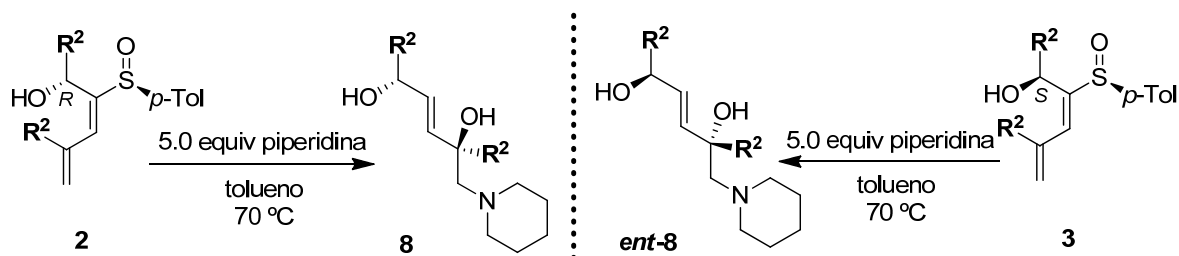
Una vez obtenidas las condiciones de reacción idóneas, decidimos explorar la extensión de nuestro método optando por evaluar tanto la sustitución en la posición alílica como en la posición interna del doble enlace terminal, lo cual permitiría generar alcoholes alílicos terciarios ópticamente puros. Para simplificar la discusión de los resultados se comentará por separado el estudio de los alcoholes libres en tolueno y los alcoholes protegidos en etanol, estando recogidos todos los datos en las tablas 2.3 y 2.4.

Si consideramos los α -hidroxi sulfinil dienos de configuración *R*, **2**, sin sustitución en el doble enlace ($R^1 = H$), además del ejemplo ya estudiado con $R^2 = Ph$, **2a**, al utilizar otro sistema aromático, $R^2 = 1$ -Naftilo, **2b**, se obtiene el 1,4-diol *anti* con excelente rendimiento, pero con menor selectividad 75:25. Intentando entender este resultado, se analizó su epímero de configuración *S*, **3b**, obteniendo la mezcla de 1,4-dioles con nulo estereocontrol, similar al caso de *Ph* (Tabla 2.3, entradas 2 y 3).⁷⁹ Si consideramos sustitución alifática en el carbono alílico, comenzando con una cadena lineal, $R^2 = Et$, **2c**, se obtiene con rendimiento casi cuantitativo y elevado diastereocontrol 85:15 el 1,4-diol **8c** (Tabla 2.3, entrada 4). Utilizando una cadena alifática ramificada, $R^2 = i$ -Pr, **2d**, de nuevo se consigue con excelente rendimiento el 1,4-diol **8d**, si bien con una ligera disminución en el estereocontrol bajando hasta 80:20 (Tabla 2.3, entrada 5). Llevando la sustitución alifática al extremo de emplear un grupo muy voluminoso, con un carbono cuaternario, $R^2 = t$ -Bu, **2e**, se obtiene el producto esperado con buen rendimiento, si bien con bajo estereocontrol, 55:45. Dado el inesperado resultado, se hizo reaccionar su epímero **3e** (*S*) en tolueno, obteniendo con buen rendimiento, y sorprendente elevado estereocontrol, 90:10, el 1,4-diol **ent-8e** como producto mayoritario (Tabla 2.3, entradas 7 y 8).⁸⁰

Finalmente, estudiamos la sustitución en la posición interna del doble enlace terminal, $R^1 = Me$ y $R^2 = Ph$, **2f**, que nos permite sintetizar con buen rendimiento y elevado estereocontrol, 90:10, el 1,4-diol **8f**, generando un alcohol terciario (Tabla 2.3, entrada 9), reforzando el valor de nuestro método.

⁷⁹ Con el fin de entender estos resultados se realizó un pequeño estudio paralelo, en DMF para ambos diastereoisómeros, obteniendo resultados similares que en tolueno. Ver parte experimental de este capítulo. Más adelante, en el apartado de racionalización de la estereoquímica, intentaremos explicar estos resultados que difieren del resto de ejemplos.

⁸⁰ Para entender y racionalizar la estereoquímica y el origen del estereocontrol en el caso de $R^2 = t$ -Bu, se realizó un ejemplo adicional, utilizando DMF para el diastereoisómero *S* (**3e**), obteniendo similar resultado que en tolueno. Ver parte experimental de este capítulo.

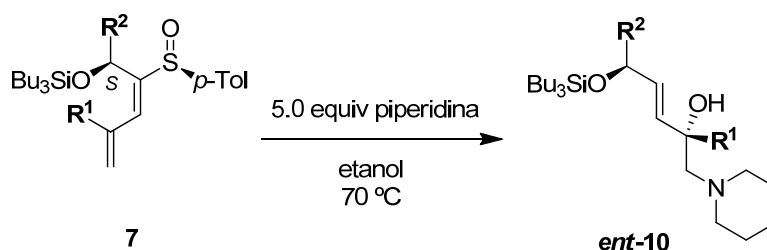
Tabla 2.3: Síntesis de 1,4-dioles utilizando piperidina como nucleófilo (efecto de la sustitución).

Entrada	Sustrato (estereoquímica carbono alílico)	R^1	R^2	Producto (rto %)	<i>anti:sin</i> rd
1	2a (<i>R</i>)	H	Ph	8a (97%)	90:10
2	2b (<i>R</i>)		1-Naft	8b (97%)	75:25
3	3b (<i>S</i>)		1-Naft	ent-8b (94%)	55:45
4	2c (<i>R</i>)		Et	8c (95%)	85:15
5	2d (<i>R</i>)		<i>i</i> -Pr	8d (93%)	80:20
6	3d (<i>S</i>)		<i>i</i> -Pr	ent-8d (92%)	60:40
7	2e (<i>R</i>)		<i>t</i> -Bu	8e (90%)	55:45
8	3e (<i>S</i>)		<i>t</i> -Bu	ent-8e (91%)	90:10
9	2f (<i>R</i>)	Me	Ph	8f (72%)	90:10

Si analizamos los datos obtenidos utilizando los alcoholes protegidos de configuración *S*, **7**, estudiando dienos simples con $R^1 = H$, además del ejemplo modelo con $R^2 = Ph$, **7a**, al utilizar otra sustitución aromática, $R^2 = 1$ -Naftilo, **7b**, se consigue el correspondiente 1,4-diol monoprotectado con rendimientos casi cuantitativos y excelente diastereoselectividad, 95:5 (Tabla 2.4, entrada 2). Eligiendo sustitución alifática, comenzando con una cadena lineal, $R^2 = Et$, **7c**, se obtiene el producto esperado con excelente rendimiento, si bien con un menor estereocontrol que sus análogos aromáticos, 75:25 (Tabla 2.4, entrada 3). Para una cadena ramificada, $R^2 = i$ -Pr, **7d**, no pudo obtenerse el 1,4-diol monoprotectado debido a la descomposición del sustrato en las condiciones de reacción (Tabla 2.4, entrada 4). Desafortunadamente no fue posible estudiar la

sustitución de $R^2 = t\text{-Bu}$, ante la imposibilidad de sintetizar los silil derivados de **2e** y **3e** por el fuerte impedimento estérico que ejerce el grupo voluminoso $t\text{-Bu}$. Finalmente, considerando sustitución en la posición interna del doble enlace, $R^1 = \text{Me}$ y $R^2 = \text{Ph}$, se pudo sintetizar como producto mayoritario el alcohol terciario **ent-10f** de forma efectiva y con elevado diastereocontrol (Tabla 2.4, entrada 5).

Tabla 2.4: Síntesis de 1,4-dioles utilizando piperidina como nucleófilo (efecto de la sustitución).



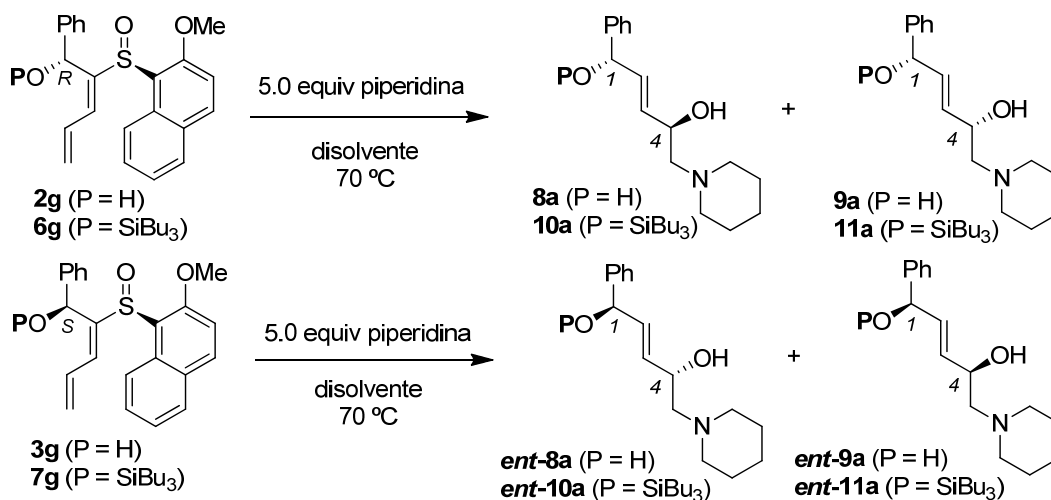
Entrada	Sustrato (estereoquímica carbono alílico)	R^1	R^2	Producto (rto %)	<i>anti:sin</i> rd
1	7a (S)	H	Ph	ent-10a (92%)	90:10
2	7b (S)		1-Naft	ent-10b (90%)	95:5
3	7c (S)		Et	ent-8c (91%)	75:25
4	7d (S)		<i>i</i> -Pr	-	-
5	7f (S)	Me	Ph	ent-10f (81%)	90:10

Una vez comprobada la extensión del método no sólo en términos de buenos rendimientos y elevado estereocontrol, sino también la posibilidad de acceder a ambos enantiómeros de *anti*-1,4-dioles, eligiendo la correcta combinación de isómero de partida y disolvente, y amplia sustitución, se decidió estudiar dos factores que podían mejorar los resultados que habían sido menos favorables, modificando la naturaleza del grupo sulfinilo y el grupo protector del hidroxilo.

En primer lugar se decidió modificar el sustituyente unido al grupo sulfinilo, pasando de *p*-tolilo a otro que proporcionara un mayor efecto estérico como 2-metoxinaftilo. Ya que en la reacción de transposición se elimina el grupo sulfinilo, los productos finales serían idénticos a los ya caracterizados. Se optó por utilizar el derivado con un fenilo en la posición alílica, ya que había sido el ejemplo inicial sobre el que se había realizado el estudio de disolventes y condiciones. Utilizando ambos diastereoisómeros del alcohol libre, **2g** y **3g**, en tolueno, se obtuvo con muy buen

rendimiento mezclas diastereoméricas **8a:9a** o **ent-8a:ent-9a** enriquecidas en el isómero *anti* en una proporción 75:25 y 60:40 respectivamente (Tabla 2.5, entradas 1 y 2). Estos resultados no mejoran los obtenidos con *p*-tolilo (comparar con Tabla 2.2, entradas 3 y 4). Llevando a cabo la reacción en etanol, se observa una inversión en el sentido del estereocontrol, obteniéndose mayoritariamente los 1,4-dioles *sin*, con buenos rendimientos y similar diastereocontrol, 40:60 y 25:75 respectivamente (Tabla 2.5, entradas 3 y 4). Si bien estos resultados son mejores que los obtenidos utilizando etanol con los alcoholes libres **2a** y **3a** con sustitución *p*-tolilo (Tabla 2.2, entradas 1 y 2), no llegan a ser sintéticamente útiles, ni suponen una notable mejora del método.

Tabla 2.5: Influencia de la sustitución en el sulfinilo.



Entrada	P	Sustrato (estereoquímica carbono alílico)	Disolvente	Producto (rto %)	<i>anti:sin</i> rd
1	H	2g (<i>R</i>)	tolueno	8a (90%)	75:25
2		3g (<i>S</i>)		ent-8a (92%)	60:40
3		2g (<i>R</i>)	EtOH	9a (89%)	40:60
4		3g (<i>S</i>)		ent-9a (95%)	25:75
5	SiBu ₃	6g (<i>R</i>)	EtOH	n.r.	-
6		7g (<i>S</i>)		n.r.	-
7		6g (<i>R</i>)	DMF	n.r.	-
8		7g (<i>S</i>)		n.r.	-

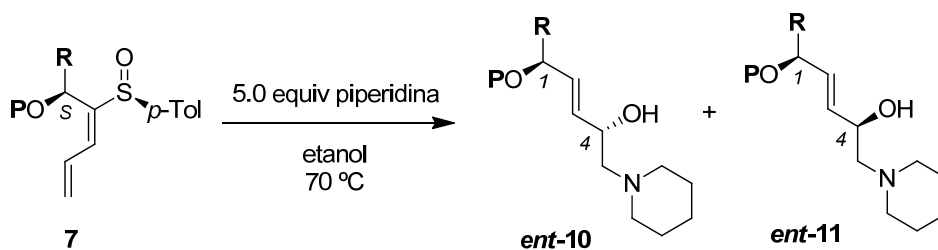
Por último, para los silil derivados **6g** y **7g** en etanol desafortunadamente no se observó reacción alguna, recuperándose por completo los productos de partida (Tabla 2.5, entradas 5 y 6). De igual manera en DMF y empleando temperaturas de hasta 100 °C tampoco se observó producto alguno, recuperándose los reactivos, junto con productos de descomposición (Tabla 2.5, entradas 7 y 8).

Postulamos como explicación para la nula reactividad de los silil derivados **6g** y **7g** un posible cambio de la conformación reactiva, debido al impedimento estérico que ejerce el grupo voluminoso 2-metoxinaftaleno, haciendo menos electrófilo el sistema diénico, dificultando el primer paso de adición conjugada de la amina. Ese cambio conformacional también explicaría la inversión en el sentido del diastereocontrol observado para los alcoholes libres **2g** y **3g** en etanol (Tabla 2.5, entradas 3-4), en comparación con sus análogos **2a** y **3a** (Tabla 2.2, entradas 1-2).

En cuanto al grupo protector, se estudió la reacción en etanol del diastereoisómero S, con sustitución aromática R = Ph, aumentando la longitud de la cadena del silano, eligiendo el grupo trihexilo, P = SiHex₃, **7h**, obteniendo el producto esperado con un aumento del estereocontrol hasta 95:5 (Tabla 2.6, entrada 2).

Paralelamente, para el ejemplo con sustitución alifática lineal R = Et, **7c**, que había ofrecido un menor estereocontrol, se optó por preparar dos análogos con un silano voluminoso no simétrico, P = TBDMS, **7i**, y con un silano simétrico de mayor impedimento estérico con P = Si(*i*-Bu)₃, **7j**. En las condiciones de reacción **7i** condujo a una mezcla 80:20 de 1,4-sililoxialcoholes, siendo mayoritario el diol monoprotegido *anti ent-10i*, aumentando la selectividad (Tabla 2.6, entrada 4). Para el silano de mayor impedimento estérico **7j**, se aumentó el estereocontrol notablemente hasta 90:10, haciendo sintéticamente útil el proceso (Tabla 2.6, entrada 5). Utilizando un grupo protector de mayor volumen estérico, se solventa la disminución del estereocontrol en derivados con sustitución alifática lineal en la posición alílica.

Tabla 2.6: Influencia del grupo protector.

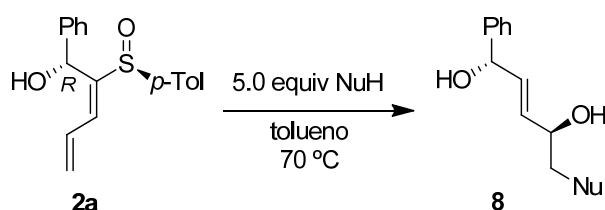


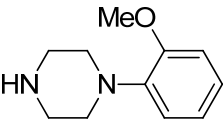
Entrada	R	P	Sustrato	Producto (rto %)	anti:sin rd
1	Ph		7a	ent-10a (92%)	90:10
2			7h	ent-10h (90%)	95:5
3	Et		7c	ent-10c (91%)	75:25
4			7i	ent-10i (90%)	80:20
5			7j	ent-10j (90%)	90:10

Por último, para completar la metodología expuesta se exploró el nucleófilo que se adiciona y desencadena el proceso, utilizando el α -hidroxi sulfinil dieno modelo, **2a**. Además de aminas secundarias como piperidina, es posible el uso de aminas primarias, como bencilamina o etilamina, con ligero menoscabo en el estereocontrol 85:15 y 70:30 respectivamente, obteniendo **8g** y **8h** con muy buen rendimiento (Tabla 2.7, entradas 2 y 3). Asimismo se utilizaron aminas secundarias funcionalizadas, como *N*-(2-metoxifenil)piperazina obteniendo **8i** como producto

mayoritario con excelentes diastereoselectividad (85:15) y rendimiento (Tabla 2.7, entrada 4). Sin muchas expectativas, se intentó la adición directa de amoníaco acuoso sobre el dieno, obteniendo para nuestra sorpresa el aminodiol **8j** con buen rendimiento, si bien con una disminución notable en el estereocontrol, 55:45, probablemente por el contenido acuoso en el medio apolar no prótico (Tabla 2.7, entrada 5). Sin embargo, se trata de un resultado sorprendente y de gran valor en cuanto a la reactividad. Por último, la reacción con *p*-toluensulfonamida (TsNH₂), derivado nitrogenado menos nucleófilo, condujo al 1,4-diol **8k** con menor diastereocontrol, si bien constituye un ejemplo importante por tratarse de un amino protegido, que se ha introducido directamente (Tabla 2.7, entrada 6).

Tabla 2.7: Síntesis de 1,4-dioles utilizando diferentes nucleófilos.



Entrada	NuH	Producto (rto %)	<i>anti:sin rd</i>
1	Piperidina	8a (97%)	90:10
2	BnNH ₂	8g (90%)	85:15
3	EtNH ₂ (2.0 M THF)	8h (90%)	70:30
4		8i (93%)	85:15
5	NH ₃ (30% en agua) [†]	8j (65%)	55:45
6	TsNH ₂ [‡]	8k (86%)	70:30

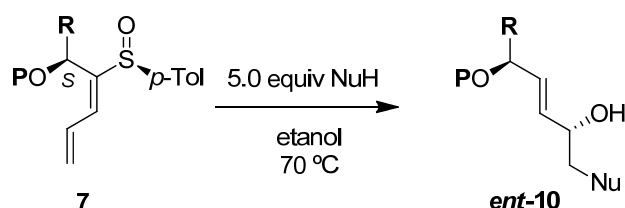
[†] Se utilizó THF en lugar de tolueno, para llevar a cabo la reacción en una sola fase.

[‡] Se utilizó DMF en lugar de tolueno para facilitar la solubilidad de la TsNH₂.

De forma análoga se emplearon distintos nucleófilos utilizando los silil derivados **7**, como bencilamina sobre el reactivo con sustitución aromática R = Ph, **7a**, consiguiendo idénticos rendimiento y estereocontrol 90:10 (Tabla 2.8, entrada 2) que en caso de usar piperidina. Al utilizar bencilamina sobre el derivado alifático con R = Et, **7j**, no se observó reacción alguna, recuperándose el material de partida. Sin embargo, adicionando DBU fue posible aislar con muy

elevado rendimiento y estereocontrol el aminodiol **ent-10l** (Tabla 2.8, entradas 4 y 5). Asimismo, sobre este mismo sustrato fue posible adicionar TsNH_2 , de nuevo con DBU, conduciendo al 1,4-sililoxialcohol mayoritario **ent-10m** con buen resultado.

Tabla 2.8: Síntesis de 1,4-dioles utilizando diferentes nucleófilos.



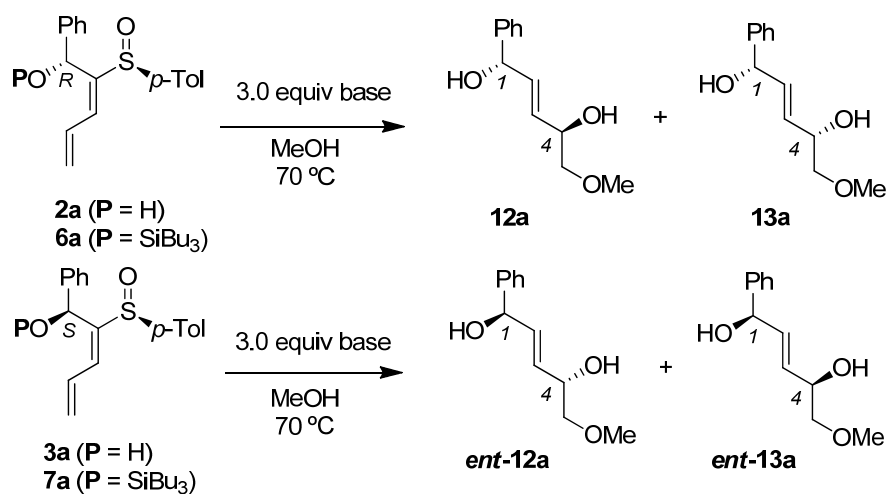
Entrada	R	P	Sustrato	NuH	Producto (rto %)	<i>anti:sin rd</i>
1	Ph	SiBu ₃	7a	Piperidina	ent-10a (92%)	90:10
2				BnNH ₂	ent-10k (85%)	90:10
3	Et	Si(<i>i</i> -Bu) ₃	7j	Piperidina	ent-10j (90%)	90:10
4				BnNH ₂	n.r.	-
5				BnNH ₂ /DBU	ent-10l (83%)	90:10
6				TsNH ₂ /DBU	ent-10m (83%)	80:20

Por último decidimos probar nucleófilos oxigenados, empleando un disolvente con cierta nucleofilia, como metanol, añadiendo una base no nucleófila, para generar un medio básico, optando por una sal inorgánica, por ejemplo K_2CO_3 . De nuevo, sobre los dos diastereoisómeros del α -hidroxi sulfinil dieno con sustitución aromática **2a** (configuración *R*) y **3a** (configuración *S*) se obtuvo la mezcla de 1,4-dioles esperada **12a:13a** o **ent-12a:ent-13a** con nulo estereocontrol 55:45 (Tabla 2.9, entradas 1 y 2). Utilizando una base inorgánica más soluble en el medio orgánico, Cs_2CO_3 , se alcanzó el mismo resultado, pero con menor rendimiento (Tabla 2.9, entradas 3 y 4).

Empleando los derivados sililados **6a** (configuración *R*) y **7a** (configuración *S*) se obtuvo la mezcla de 1,4-dioles desprotegidos **12a:13a** o **ent-12a:ent-13a** en proporciones casi idénticas a los casos anteriores, 55:45 (Tabla 2.9, entradas 5 y 6). Este resultado nos hizo sospechar que las condiciones básicas utilizadas estaban promoviendo, primero la desprotección del silil derivado, y posteriormente la adición conjugada y transposición sigmatrópica, lo cual nos situaba en los casos iniciales. Optamos por utilizar otras bases, de distinta naturaleza, para intentar evitar esa primera

desprotección, empleando bases inorgánicas, como Cs_2CO_3 , y bases orgánicas, como Tritón B, metóxido sódico o DABCO (Tabla 2.9, entradas 7-10), sobre el isómero **7a** (S), conduciendo de nuevo a los 1,4-dioles desprotegidos, con nulo diastereocontrol.

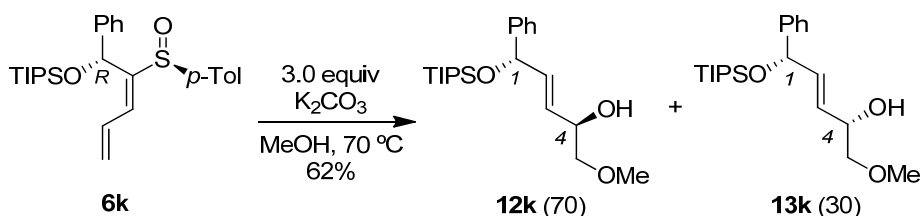
Tabla 2.9: Síntesis de 1,4-dioles utilizando nucleófilo oxigenado.



Entrada	P	Sustrato (estereoquímica carbono alílico)	Base	Producto (rto %)	<i>anti:sin</i> rd
1	H	2a (R)	K_2CO_3	12a (71%)	55:45
2		3a (S)		ent-13a (72%)	45:55
3		2a (S)	Cs_2CO_3	12a (48%)	55:45
4		3a (S)		ent-13a (60%)	45:55
5	SiBu ₃	6a (R)	K_2CO_3	12a (64%)	55:45
6		7a (S)		ent-13a (82%)	42:58
7		7a (S)	Cs_2CO_3	ent-12a (73%)	55:45
8		7a (S)	Triton B	ent-13a (80%)	44:56
9		7a (S)	MeONa	ent-12a (30%)	52:48
10		7a (S)	DABCO	ent-13a (32%)	42:58

Dado que el cambio en la naturaleza de la base no ejercía ningún efecto, consideramos cambiar el grupo protector a otro que resistiera las condiciones básicas. Basándonos en nuestra experiencia en la protección de α -hidroxi sulfinil dienios, habíamos intentado, sin éxito, la protección de **2a** y **3a** como TBDPS éter con TBDPSCI, debido a la enorme congestión estérica. Sin embargo, la protección de **2a** como triisopropil silil éter (TIPS) empleando TIPSOTf condujo a **6k**, que se ensayó en las condiciones de reacción descritas, permitiendo obtener el 1,4-sililoxialcohol con buen rendimiento y modesto stereocontrol (Esquema 2.40).

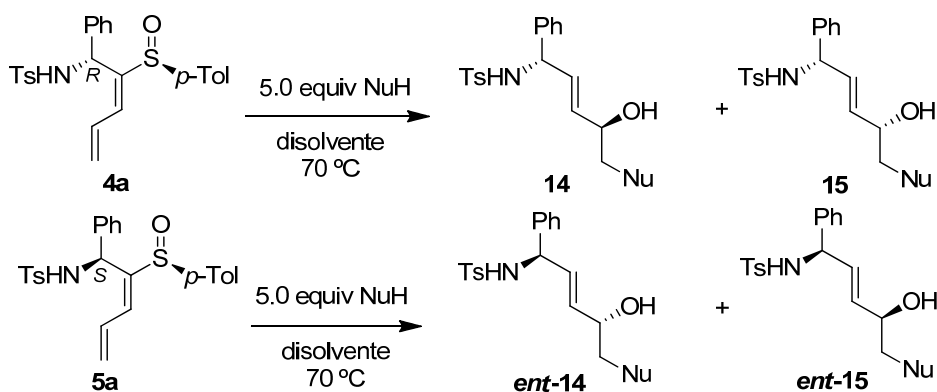
Esquema 2.40



Una vez descrita y desarrollada de forma completa una potente metodología para la síntesis estereocontrolada de 1,4-dioles enantiopuros, con elevado rendimiento y diastereocontrol, con amplia gama de sustitución, reflexionamos sobre la posibilidad de extrapolar nuestra metodología utilizando los análogos α -amino sulfinil dienios como material de partida, lo cual permitiría la síntesis de 1,4-aminoalcoholes. Esta idea además era importante debido al escaso número de métodos descritos en la bibliografía para su síntesis, viniendo a completar un vacío importante.

Utilizando las dienil sulfonamidas **4a** y **5a**, epímeras en el carbono alílico y piperidina como nucleófilo en etanol se obtuvieron mezclas diastereoméricas **14a:15a** o *ent*-**14a:ent**-**15a** poco selectivas, a favor del isómero *anti* (Tabla 2.10, entradas 1 y 2). Empleando tolueno, la diastereoselección aumentó, de manera notable (83:17) para el isómero *R*, **4a** (Tabla 2.10, entradas 3 y 4). También se utilizó bencilamina en etanol para ambos epímeros, con una clara mejora para el isómero *R*, **4a** con respecto al ejemplo de piperidina (Tabla 2.10, entradas 5 y 6).

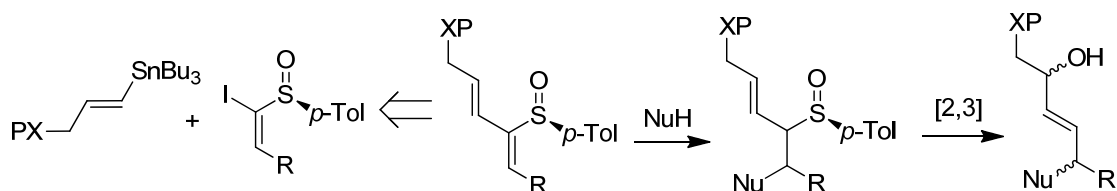
Tabla 2.10: Síntesis de 1,4-aminoalcoholes.



Entrada	NuH	Sustrato (estereoquímica carbono alílico)	Disolvente	Producto (rto %)	<i>anti:sin</i> rd
1	Piperidina	4a (R)	EtOH	14a (85%)	64:36
2		5a (S)		ent-14a (88%)	60:40
3		4a (R)	tolueno	14a (70%)	83:17
4		5a (S)		ent-14a (79%)	70:30
5	BnNH ₂	4a (R)	EtOH	14b (73%)	78:22
6		5a (S)		ent-15b (94%)	43:57

Una vez completado el estudio con los 1-sulfinil dienos, y dado los buenos resultados encontrados, decidimos explorar la posibilidad de utilizar 2-sulfinil dienos en un proceso similar, de adición conjugada sobre la unidad de vinil sulfóxido generando directamente un alil sulfóxido sin necesidad de isomerización, seguido de transposición [2,3]-sigmatrópica (Esquema 2.41). Los 2-sulfinil dienos de partida se preparan según procedimiento de nuestro grupo de investigación por acoplamiento de Stille entre el iodo vinil sulfóxido deseado y el vinil stannano adecuado.^{12b,16c}

Esquema 2.41



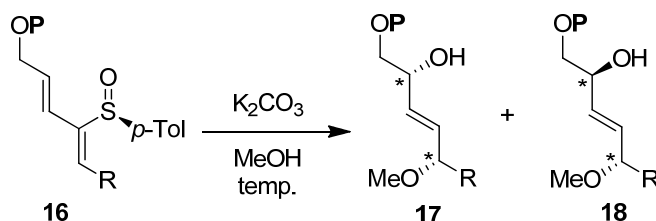
¹² (b) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Martín-Ortega, M.; Priego, J.; Viso, A.; Rodríguez, A.; Fonseca, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4954-4966.

¹⁶ (c) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5136-5145.

Optamos por iniciar un estudio paralelo y similar al caso de los 1-sulfinil dienos, utilizando los hidroxi-2-sulfinildienos con sustitución alifática (**16a**, R = *n*-Bu) y aromática (**16b**, R = Ph), con K₂CO₃ en MeOH para promover la adición oxa-Michael sobre el vinil sulfóxido. Tras 1 día de reacción a temperatura ambiente se obtuvo la mezcla *sin:anti* **17:18** de 1,4-dioles en relación 80:20 y 75:25 respectivamente, con un rendimiento excelente (Tabla 2.11, entradas 1 y 2). Teniendo en cuenta la bibliografía existente en cuanto a la adición conjugada de alcoholes y aminas sobre vinil sulfóxidos,⁸¹ considerando el vinil sulfóxido como un plano, con una configuración *S*-cis, disponiendo los enlaces C=C y el par de electrones libres del azufre en dicho plano,⁸² la adición del nucleófilo se produciría por la cara inferior, ya que la superior estaría impedida por el grupo *p*-Tol.

Persiguiendo la obtención de un triol totalmente diferenciado, para facilitar la posterior derivatización del alcohol secundario que se genera en la transposición [2,3]-sigmatrópica, se utilizó el hidroxi-2-sulfinildieno protegido como *t*-butildifenilsilil éter (TBDPS), **16c**, (R = *n*-Bu, P = TBDPS), consiguiendo una mezcla 80:20 *sin:anti* **17c:18c** del triol diprotegido ortogonalmente, que permitió su derivatización con ácido (*S*)-metoxifenilacético, confirmando la relación 80:20 de diastereoisómeros.

Tabla 2.11: Síntesis de 1,4-dioles utilizando 2-sulfinil dienos.



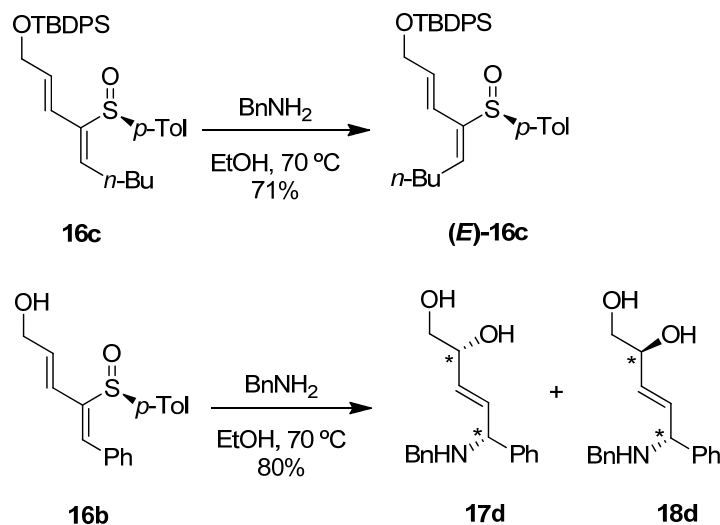
Entrada	P	R	Sustrato	Temp.	Producto (rto %)	<i>sin:anti</i> rd
1	H	<i>n</i> -Bu	16a	ta	17a (92%)	80:20
2		Ph	16b	70 °C	17b (93%)	75:25
3	TBDPS	<i>n</i> -Bu	16c		17c (83%)	80:20

⁸¹ (a) Pyne, S. G.; Bloem, P.; Griffith, R. *Tetrahedron* **1989**, 45, 7013-7022. (b) Pyne, S. G.; Bloem, P.; Chapman, S. L.; Dixon, C. E.; Griffith, R. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1086-1093. (c) Craig, D.; Daniels, K.; MacKenzie, A. R. *Tetrahedron* **1992**, 48, 7803-7816. (d) Brebion, F.; Delouvrié, B.; Nájera, F.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Vaissermann, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 5342-5345.

⁸² Para un estudio computacional sobre estabilidad conformacional de vinil sulfóxidos, donde se estudian ejemplos tanto de geometría *Z* como *E*, ver: Tietze, L. F.; Schuffenhauer, A.; Schreiner, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7952-7958.

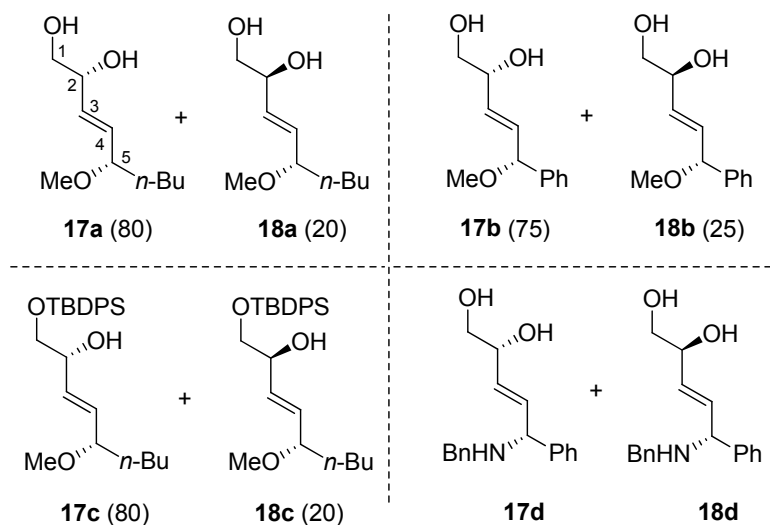
Utilizando bencilamina como nucleófilo, para el derivado alifático con el hidroxilo protegido ($R = n\text{-Bu}$, $P = \text{TBDPS}$), **16c** no se obtuvo el producto de transposición, aislándose su isómero de configuración *E*. Para el derivado aromático, con el hidroxilo libre ($R = \text{Ph}$, $P = \text{H}$), **16b**, se obtuvo el correspondiente aminodiol, observando por resonancia magnética nuclear, tanto ^1H como ^{13}C , un único conjunto de señales correspondientes a un isómero, si bien no puede asegurarse un completo stereocontrol del proceso, al no haber derivatizado el producto (Esquema 2.42).

Esquema 2.42



La estructura de estos compuestos se estableció fundamentalmente por los datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C , siendo necesarios experimentos bidimensionales para la asignación estructural. A continuación (Tabla 2.12) se muestran los desplazamientos químicos y las multiplicidades de los protones más característicos de los 1,4-dioles y 1,4-aminoalcoholes sintetizados en esta sección, a partir de 2-sulfinil dienos. La asignación estereoquímica relativa (*sin/anti*) es tentativa, pero basada en los datos del metoxifenilacetato de la mezcla **17c:18c**, que indica una configuración *R* en el nuevo centro oxigenado para el producto mayoritario. Asimismo, como ya se ha indicado, se desconoce la pureza óptica de los compuestos, siendo necesario un estudio más profundo.

Tabla 2.12: Asignación estructural de 1,4-dioles y 1,4-aminoalcoholes.



Entrada	Producto	OMe o NHBn	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5
1	17a	3.25 (s)	3.47-3.54 (m) 3.64-3.68 (m)	4.26-4.28	5.61-5.63 (m)		3.47-3.54 (m)
2	18a	3.24 (s)	3.47-3.54 (m) 3.65 (dd, 11.0, 3.5)	(m)	5.61-5.63 (m)	5.89 (ddd, 15.6, 6.4, 2.2)	
3	17b	3.28 (s)	3.48 (dd, 11.2, 7.2) 3.64 (dd, 11.2, 3.5)	4.23-4.26 (m)	5.72 (ddd, 15.6, 5.8, 1.2)	5.90 (ddd, 15.6, 6.5, 1.3)	4.63 (d, 6.5)
4	18b	3.27 (s)	3.48 (dd, 11.2, 7.2) 3.65 (dd, 11.0, 3.5)			5.89 (ddd, 15.6, 6.4, 2.2)	
5	17c	3.22 (s)	3.53 (dd, 10.1, 7.4)	4.22-4.27 (m)	5.55-5.57 (m)		3.45-3.50 (m)
6	18c		3.66 (dd, 10.1, 3.8)				
7	17d	2.02 (s ancho)	3.48 (dd, 11.2, 7.0)	4.21 (dd, 9.9, 6.4)	5.66 (dd, 15.6, 6.1)	5.93 (dd, 15.4, 6.8)	4.26 (d, 7.0)
8	18d		3.62 (dd, 11.2, 3.6)				

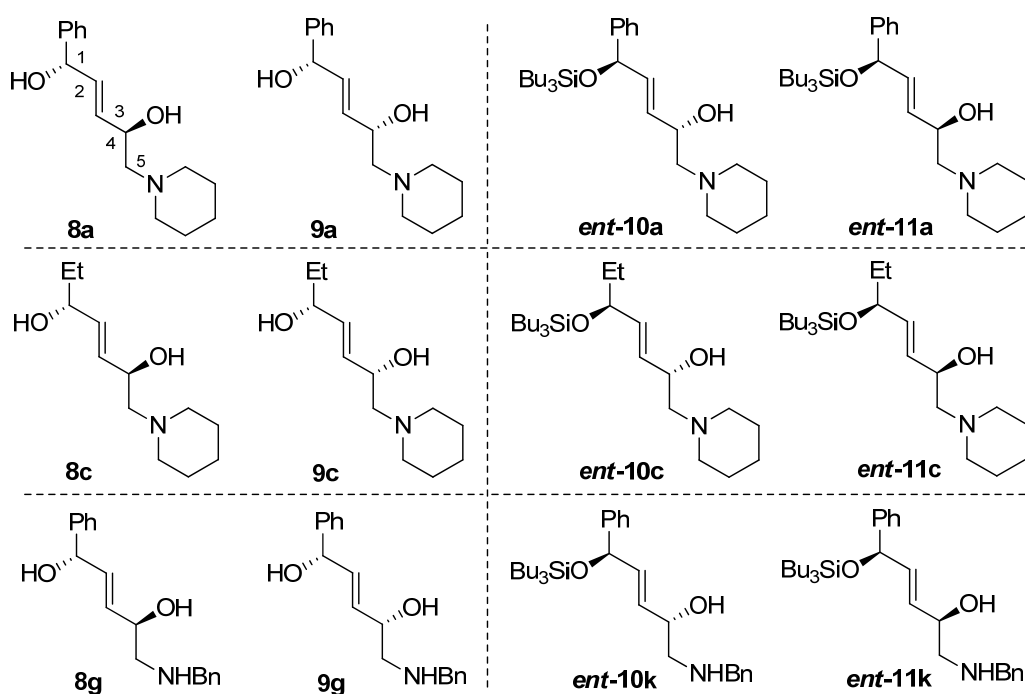
⁷Para cada ¹H se indica δ (ppm) [multiplicidad, J (Hz)].

Con estos resultados preliminares sobre 2-sulfinil dienos queda demostrada no sólo la reactividad propuesta sino que parece posible un proceso altamente estereoselectivo. Con este estudio se abre la puerta a una posible nueva línea de investigación, siendo necesario un trabajo más extenso, ya que partiendo de un único centro estereogénico, el del azufre quiral, es posible generar dos nuevos centros estereogénicos. Eligiendo el sustrato, el nucleófilo y las condiciones sería posible obtener una enorme diversidad estructural en 1,4-dioles y 1,4-aminoalcoholes, pudiéndose explorar también la influencia de la geometría del vinil sulfóxido y del otro doble enlace como modulador de una posible tensión alílica.

2.7. ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL Y ESTEREOQUÍMICA Y CORRELACIÓN DE PRODUCTOS.

La estructura de los compuestos se estableció fundamentalmente por los datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C , siendo necesarios experimentos bidimensionales para la asignación estructural. A continuación (Tabla 2.13) se muestran los desplazamientos químicos y las multiplicidades de los protones más característicos de los 1,4-dioles sintetizados en este capítulo.

Tabla 2.13: Asignación estructural de 1,4-dioles y 1,4-aminoalcoholes.



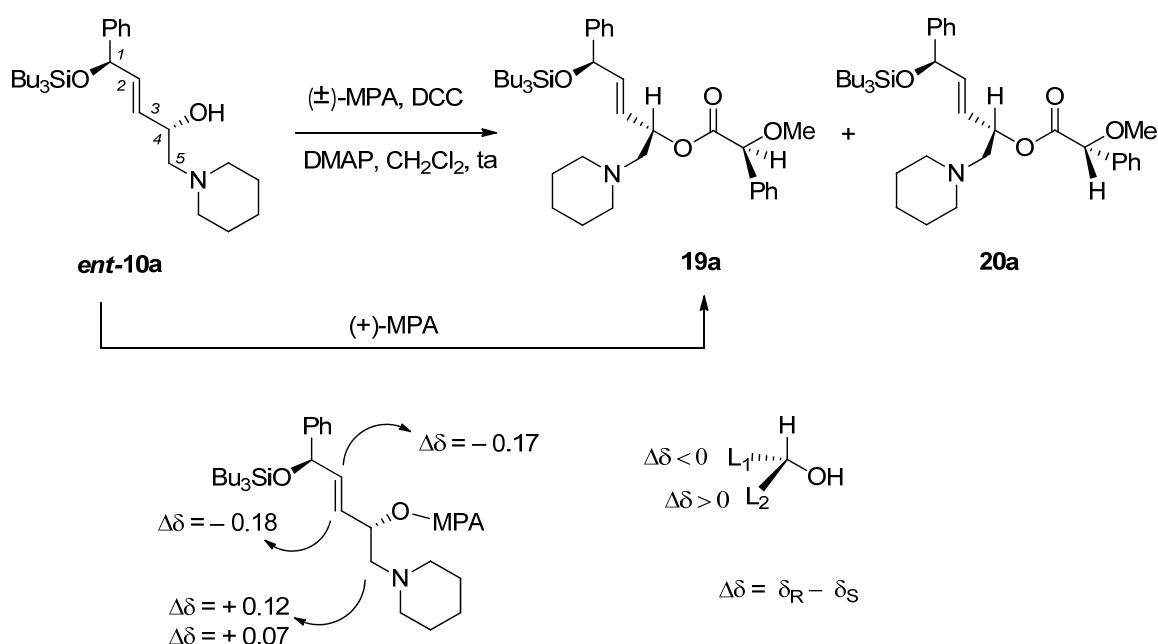
Entrada	Producto	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5
1	8a	5.19	5.95 (ddd, 15.4, 6.1, 1.2)	5.70 (ddd, 15.5, 6.0, 1.2)	4.15-4.18 (m)	2.23-2.32 (m)
2	9a	(d, 6.1)	5.94 (ddd, 15.4, 6.1, 1.2)	5.67 (ddd, 15.5, 6.0, 1.2)		2.34 (dd, 12.4, 3.7)
3	8c	4.01	5.78 (ddd, 15.5, 6.3, 1.2)	5.60 (ddd, 15.5, 6.1, 1.1)	4.19 (quint, 13.3, 9.5, 6.0)	2.31 (dd, 12.4, 10.3)
4	9c	(q, 12.6, 6.3)	5.77 (ddd, 15.5, 6.7, 1.2)	5.58 (ddd, 15.5, 6.5, 1.3)		2.37 (dd, 12.4, 3.7)
5	8g	5.13 (d, 5.9)	5.924 (ddd, 15.5, 6.1, 1.3)	5.70 (ddd, 15.7, 5.7, 1.2)	4.17-4.22 (m)	2.56 (dd, 12.1, 8.3)
6	9g	5.12 (d, 5.8)	5.918 (ddd, 15.5, 6.6, 1.4)	5.68 (ddd, 15.5, 5.5, 1.1)		2.72 (dd, 12.1, 3.8)
7	ent-10a	5.13 (d, 6.1)	5.83 (ddd, 15.4, 6.1, 1.0)	5.61 (ddd, 15.3, 6.1, 1.1)	4.15 (m)	2.25-2.35
8	ent-11a		5.81 (ddd, 15.4, 6.1, 1.0)	5.59 (ddd, 15.3, 6.1, 1.1)		(m)
9	ent-10c	4.14 (m)	5.68 (ddd, 15.5, 6.6, 0.9)	5.46 (ddd, 15.4, 6.2, 1.0)	3.99 (q, 6.3)	2.25-2.39 (m)
10	ent-11c		5.69 (ddd, 15.5, 6.6, 0.9)	5.49 (ddd, 15.4, 6.2, 1.0)		
11	ent-10k	5.13	5.83 (ddd, 15.4, 5.9, 0.97)	5.65 (ddd, 15.4, 5.9, 0.94)	4.15 (m)	2.57 (dd, 12.1, 8.6)
12	ent-11k	(d, 5.9)	5.84 (ddd, 15.4, 5.9, 0.97)			2.76 (dd, 12.0, 3.6)
						2.56 (dd, 12.1, 8.6)
						2.74 (dd, 12.0, 3.6)

[†]Para cada ¹H se indica δ (ppm) [multiplicidad, J (Hz)].

En cuanto a la asignación de la estereoquímica del nuevo centro estereogénico generado la configuración absoluta se determinó, utilizando los 1,4-dioles monoprottegidos **ent-10** para derivatizarlos a los correspondientes ésteres metoxifenilacéticos, a través de la metodología de Trost,⁸³ basada en la de Mosher,⁸⁴ y ampliada recientemente por Riguera.⁸⁵

Para el 1,4-silioxialcohol **ent-10a**, por reacción con (+)-ácido (S)-metoxifenilacético se obtuvo **19a** y por reacción con (±)-ácido metoxifenilacético condujo a la mezcla de diastereoisómeros **19a** y **20a**. Asumiendo la conformación preferente que dispone en el mismo plano y de forma eclipsada los enlaces OMe-C_α, C=O, y C₅-H, por comparación de la variación de las señales en resonancia magnética nuclear de ¹H es posible elucidar la configuración absoluta de C₄, que para **ent-10a** resulta ser S, tratándose del 1,4-diol *anti* (Esquema 2.43). Para **19a**, en comparación con **20a**, existe un desplazamiento hacia campo alto (apantallamiento) de las señales metilénicas unidas a nitrógeno, debido a la proximidad del núcleo aromático del metoxifenilacetato. Por el contrario, para **20a**, en comparación con **19a**, existe un desplazamiento hacia campo alto (apantallamiento) para los protones vinílicos, debido a la proximidad del núcleo aromático. Restando el desplazamiento químico de **20a** menos el de **19a** se calcula el parámetro $\Delta\delta$ para cada protón del que vemos variación en ambos diastereoisómeros.

Esquema 2.43



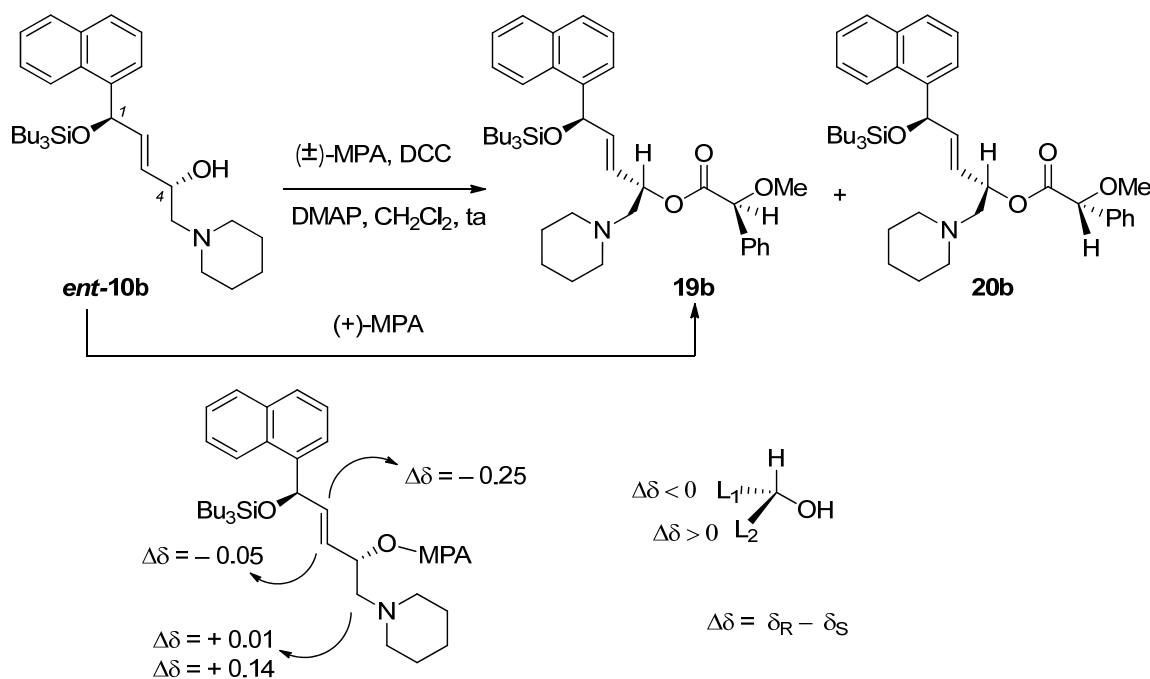
⁸³ Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M. E.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370-2374.

⁸⁴ Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-2549.

⁸⁵ (a) Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quiñóá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8569-8577. (b) Seco, J. M.; Quiñóá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-118.

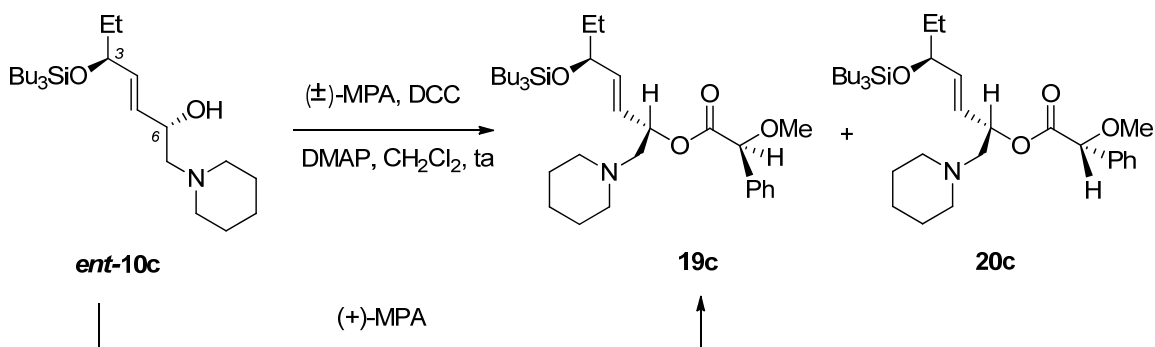
De igual manera, para el 1,4-silioxialcohol **ent-10b**, por reacción con (+)-ácido (S)-metoxifenilacético se obtiene **19b** y con (±)-ácido metoxifenilacético conduce a la mezcla de ésteres **19b** y **20b**. Por comparación de la variación de las señales en resonancia magnética nuclear de ^1H concluimos que la configuración absoluta de C_4 para **ent-10b** es S, tratándose de nuevo del isómero *anti* (Esquema 2.44).

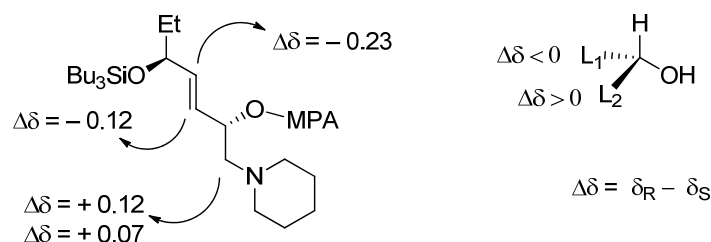
Esquema 2.44



Para el derivado alifático con $\text{R} = \text{Et}$, **ent-10c**, por reacción con (+)-ácido (S)-metoxifenilacético se obtiene **19c** y con (±)-ácido metoxifenilacético la mezcla de ésteres **19c** y **20c**. Por comparación de la variación de las señales en resonancia magnética nuclear de ^1H concluimos que la configuración absoluta de C_6 para **ent-10c** también es S, tratándose de nuevo del isómero *anti* (Esquema 2.45).

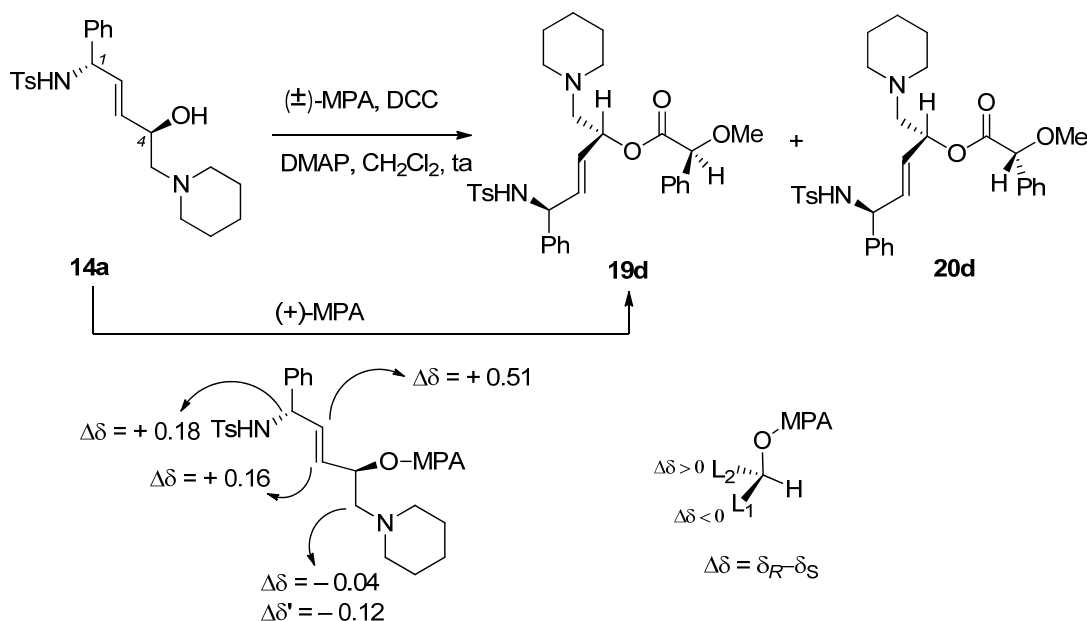
Esquema 2.45





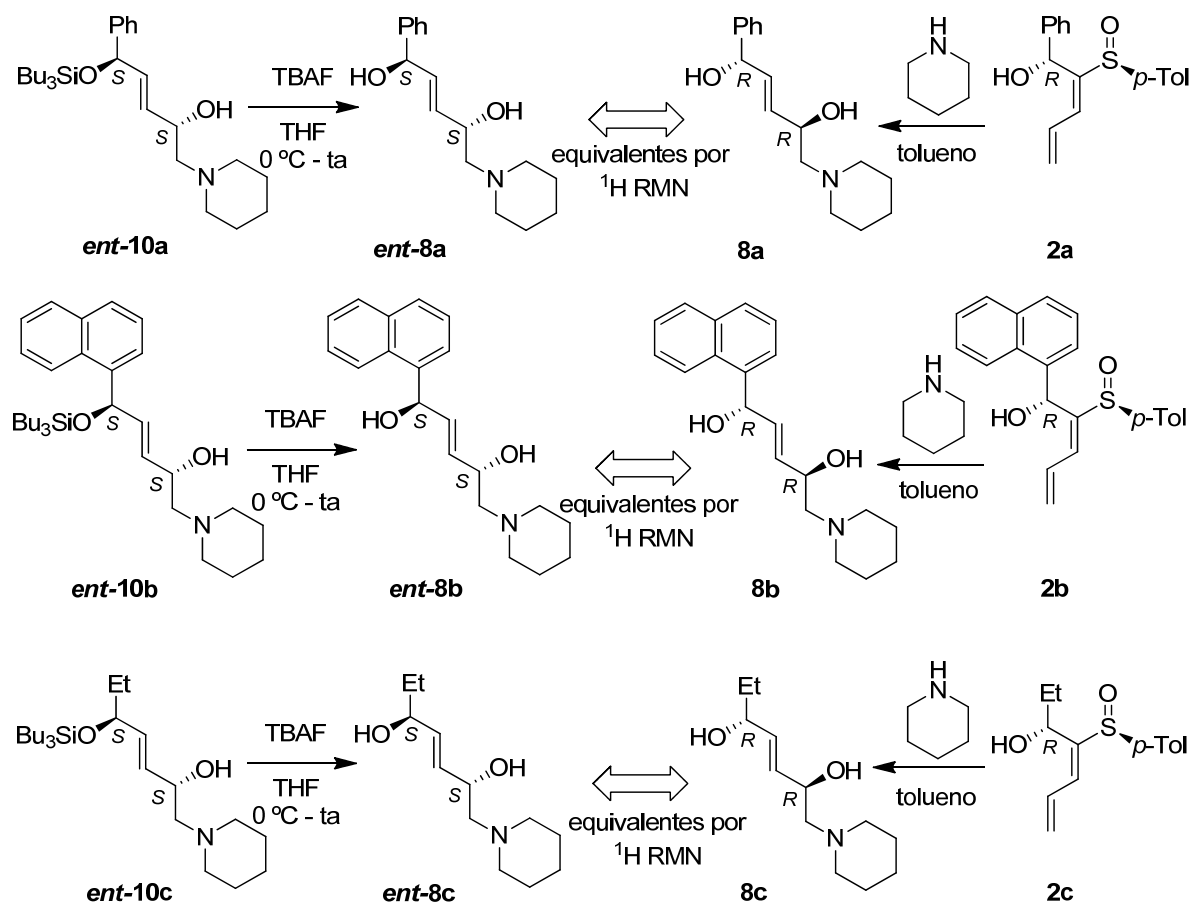
Por último elegimos un ejemplo de 1,4-aminoalcohol, **14a**, que por reacción con (+)-ácido (S)-metoxifenilacético se obtiene **19d** y con (±)-ácido metoxifenilacético la mezcla de ésteres **19d** y **20d**. Por comparación de la variación de las señales en resonancia magnética nuclear de 1H concluimos que la configuración absoluta de C₄ para **14a** es *R*, tratándose de nuevo del isómero *anti* (Esquema 2.46).

Esquema 2.46



Habiendo determinado la estereoquímica absoluta del nuevo centro estereogénico, presentando en todos los casos una estereoquímica relativa *anti*, por desililación de los 1,4-sililoxialcoholes **ent-10** se podría comparar con los 1,4-dioles **8/9** que se obtienen en las reacciones de los alcoholes **2** en tolueno. En el Esquema 2.47 aparece de forma resumida este estudio comparativo, donde se concluyó que los productos de desililación de **ent-10**, es decir **ent-8**, son equivalentes por 1H RMN a los productos mayoritarios de las reacciones de **2** en tolueno, es decir **8**, también con estereoquímica relativa *anti*. Podemos, por tanto, considerar que los productos mayoritarios que se obtienen, **8** a partir de **2** y **ent-10** a partir de **7**, tienen configuraciones enantioméricas.

Esquema 2.47



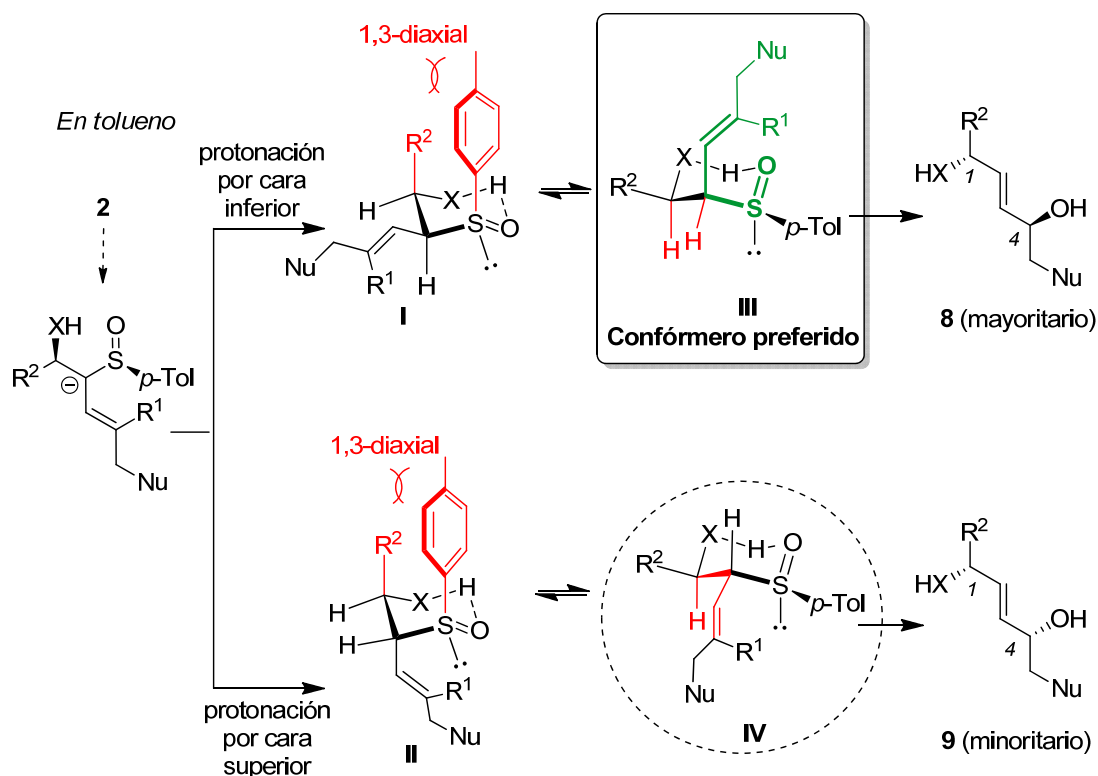
2.8. RACIONALIZACIÓN DE LA ESTEREOQUÍMICA OBSERVADA

En este apartado se intentará ofrecer una explicación de la estereoquímica observada considerando primero la discusión para el isómero *R* de los alcoholes libres, **2**, en tolueno y posteriormente la del isómero *S* de los silil derivados, **7**, en etanol, utilizando un razonamiento análogo, basado en considerar la isomerización de vinil sulfóxido a sulfóxido alílico el paso clave en la estereoselección del proceso. En este punto se genera un nuevo centro estereogénico en posición α a ambos centros estereogénicos ya existentes, el del sulfóxido y del centro que posee un heteroátomo, oxígeno o nitrógeno. La discusión consistirá en un estudio cualitativo de la estabilidad relativa de los distintos conformeros que pueden estar presentes, buscando el conformero más estable del sulfóxido alílico, a través del que transcurre la reacción, asumiendo encontramos bajo control termodinámico, con una barrera energética o energía de activación proporcionada por la temperatura que se utiliza.

Centrándonos en el hidroxil sulfinil dieno **2**, para el que se obtiene la mayor diastereoselección en tolueno, considerando nuestra experiencia en α -hidroxil vinil y dienil sulfóxidos, y dada la enorme variación de diastereocontrol en los alcoholes libres al utilizar tolueno

o etanol como disolvente creemos acertado proponer la existencia de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el oxígeno del grupo sulfinilo y el hidrógeno del heteroátomo cuando se utiliza tolueno, por ser un disolvente apolar, no prótico y no coordinante. En la isomerización de vinil a alil sulfóxido podría considerarse el carbanión intermedio que aparece en el Esquema 2.48 que al protonarse podría conducir formalmente a dos diastereoisómeros. Analizando estas estructuras, los confórmeros diastereoisoméricos **I** y **II** sitúan el grupo *p*-Tol en posición axial, existiendo una interacción no enlazante 1,3-diaxial entre el grupo *p*-Tol y R². Por el contrario sus confórmeros en equilibrio, **III** y **IV**, sitúan el grupo *p*-Tol en disposición ecuatorial, evitando esa interacción desfavorecedora. Mientras que en **IV** el grupo alilo se encuentra en posición ecuatorial, existiendo una interacción *gauche* axial-ecuatorial entre alilo y H, **III** sitúa el grupo alilo en posición axial, eliminando ese efecto estérico. Además **III** permite situar el grupo alilo muy cercano al sulfóxido, favoreciendo probablemente la posterior transposición, conduciendo al producto mayoritario observado experimentalmente, **8**. El producto minoritario diastereoisomérico **9** se explicaría a través del confórmero **IV**.

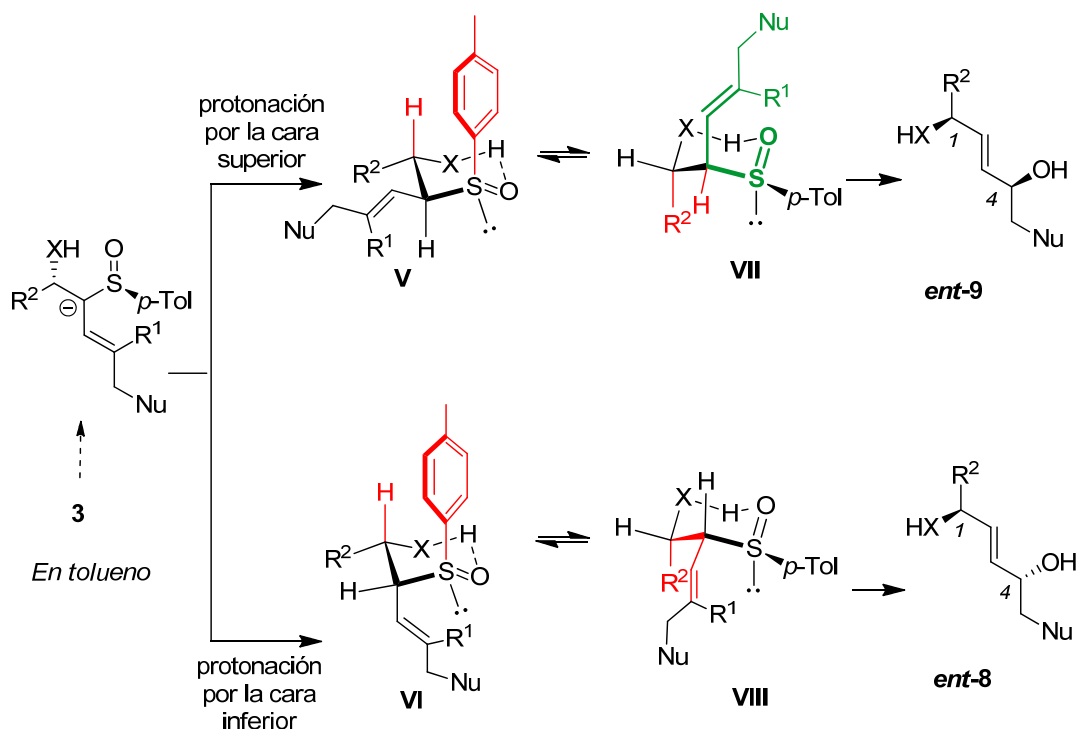
Esquema 2.48



De forma análoga para los alcoholes de configuración *S*, **3**, existen dos confórmeros diastereotópicos, **V** y **VI** (Esquema 2.49), que disponen el grupo *p*-Tol en posición axial, menos desfavorecedora que antes por estar enfrentado a H y no a R². A pesar de ello, **VII** y **VIII**, que disponen el *p*-Tol en posición ecuatorial, evitando ese efecto estérico, deben contribuir más. En

este caso la estabilidad relativa de **VII** y **VIII** debe ser similar, pues solo los diferencia una interacción no enlazante gauche R^2 -alilo en **VIII**, pero de nuevo en **VII** el grupo alilo puede disponerse cercano al sulfóxido para la transposición. Para $R^2 = \text{Ph}$ se observa experimentalmente como producto mayoritario **ent-9**, mientras que para $R^2 = 1\text{-Naft}$, Et, *i*-Pr el producto mayoritario es **ent-8**, si bien el estereocontrol no es significativo.

Esquema 2.49



Esta diferencia en la cuantía del estereocontrol según el diastereoisómero de partida, 90:10 a partir de **2a** y 60:40 partiendo de **3a**, es un claro reflejo de la existencia de una combinación de configuraciones *reinforcing* y otra *non-reinforcing*.⁸⁶

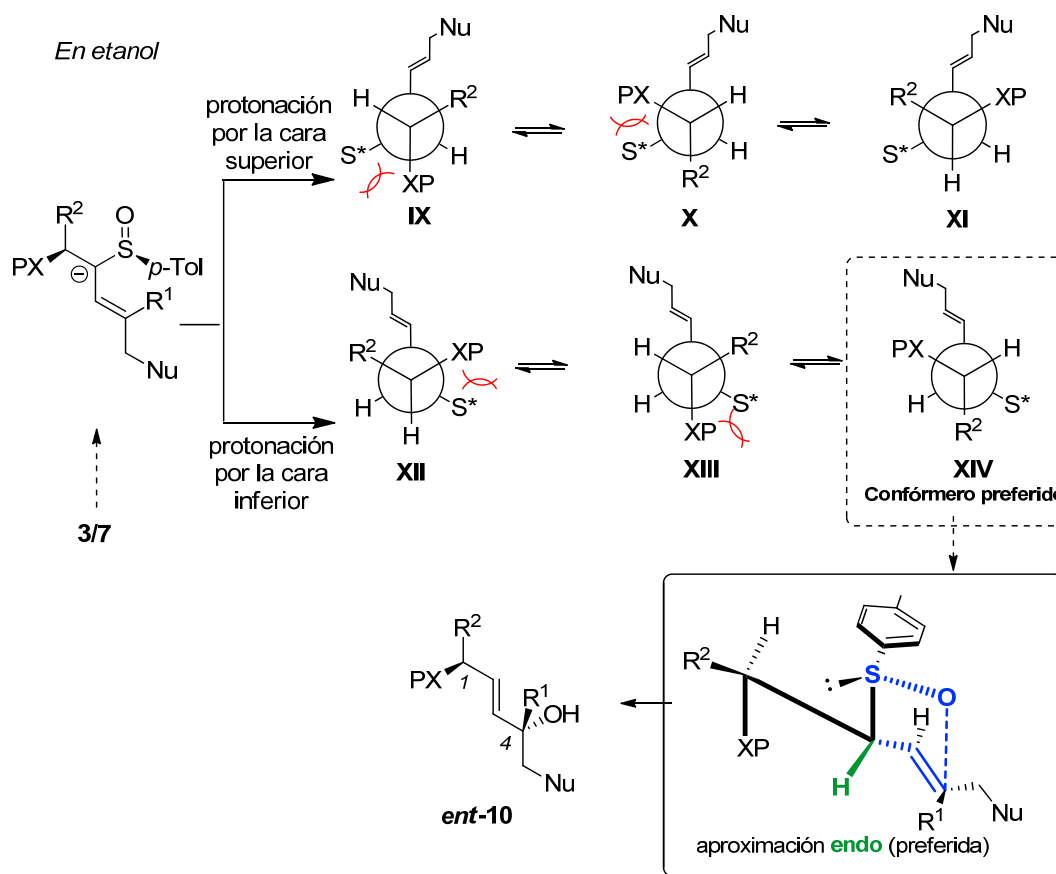
Este razonamiento es válido tanto para los hidroxi sulfinil dienos **2a-d**, donde $\text{XH} = \text{OH}$; $R^2 = \text{Ph}$, 1-Naft, Et, *i*-Pr como para la sulfinil dienil amina **4a**, donde $\text{XH} = \text{NHTs}$; $R^2 = \text{Ph}$. El mayor o menor diastereocontrol para los alcoholes **2** se explica en función de la estabilidad relativa de **III** y **IV**, dependiendo del sustituyente. Mientras que para Ph, 1-Naft y Et los resultados son buenos, a medida que aumenta el volumen del sustituyente, como *i*-Pr y *t*-Bu, el diastereocontrol disminuye, o incluso se invierte, pasando a ser más selectivo el isómero de configuración S, **3**, como ocurre con *t*-Bu. Esta anomalía o excepción para $R^2 = t\text{-Bu}$, se explica por su mayor volumen estérico

⁸⁶ Nomenclatura utilizada para indicar la cooperación o no de varios elementos estereogénicos dentro de una misma molécula en la estereodiferenciación de un proceso, en analogía a la terminología *matched* y *mismatched*, cuando dichos elementos estereogénicos están presentes en diferentes moléculas y contribuyen a la posible estereodiferenciación. Ver nota 27 del artículo: Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322-4343.

prefiriendo colocarlo en posición ecuatorial, no debiendo haber diferencia entre **III** y **IV** para el isómero *R*, **2**, mientras que para el isómero *S*, **3**, el conformero **VI** debe ser más favorable que **V** donde existe una interacción 1,2-diecuatorial entre *t*-Bu y alilo.

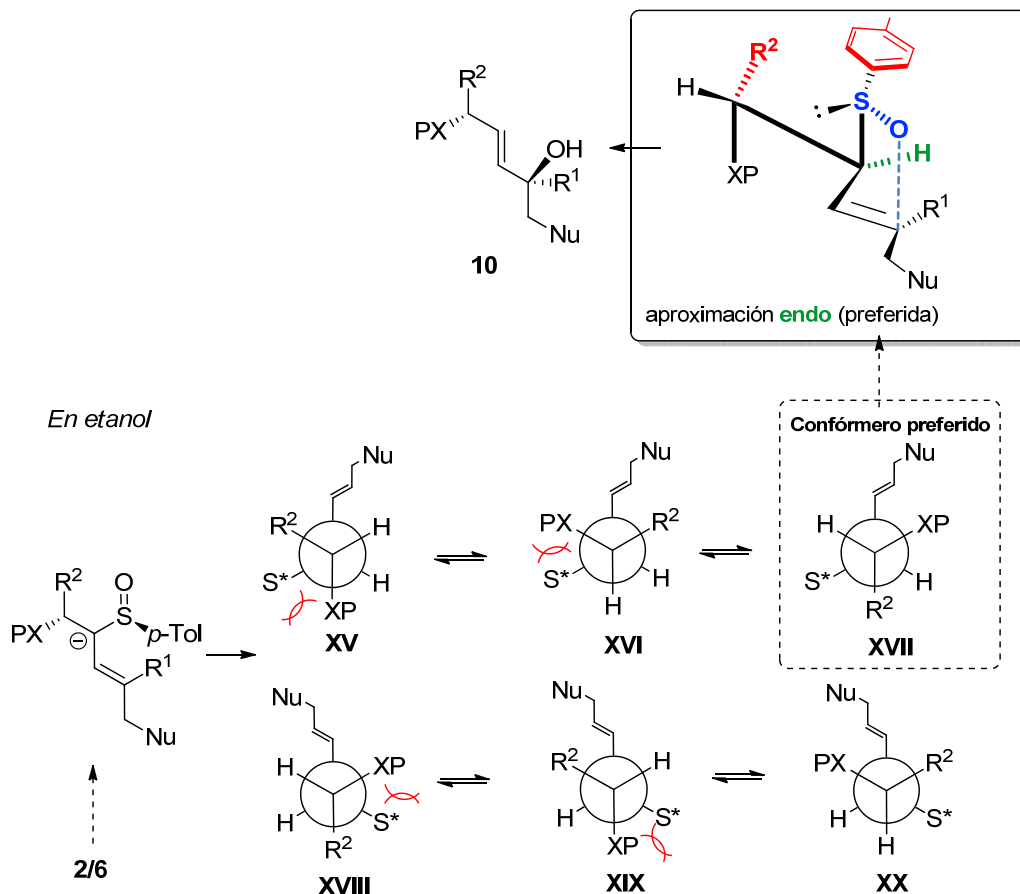
Centrándonos en los silil derivados, independientemente del disolvente utilizado, etanol, tolueno o DMF, de acuerdo a los datos de la Tabla 2.2, los resultados estereoquímicos son parecidos, si bien mejoran en etanol. Analizaremos los distintos conformeros de los sulfóxidos alílicos, incidiendo en el impedimento estérico que los grupos más voluminosos, esto es XP y *p*-Tol, puedan ejercer en los distintos conformeros. Para el sustrato de configuración *S*, **7**, considerando los conformeros posibles, en sus proyecciones de Newman para visualizar ambos centros estereogénicos, el nuevo que se crea y el centro alílico con el heteroátomo, existen cuatro conformeros **IX**, **X**, **XII** y **XIII** (Esquema 2.50) que deben estar desfavorecidos por presentar interacciones *gauche* entre ambos grupos voluminosos XP y *p*-Tol. Por el contrario, **XI** y **XIV** sitúan ambos grupos antiperiplanares, debiendo ser más estable **XIV** por existir la mayor alternancia posible entre los distintos sustituyentes y por tanto menores interacciones *gauche*, conduciendo al producto mayoritario observado experimentalmente **ent-10**, a través del estado de transición cíclico de cinco miembros propuesto para la transposición [2,3]-sigmatrópica, con una aproximación endo.

Esquema 2.50



Para el isómero de partida de configuración *R*, **6**, de forma similar, encontramos cuatro conformeros, **XV**, **XVI**, **XVIII** y **XIX** (Esquema 2.51) que presentan interacciones *gauche* entre los grupos voluminosos XP y *p*-Tol, siendo claramente menos favorables. Por el contrario, los conformeros **XVII** y **XX** los sitúan antiperiplanares, debiendo ser **XVII** el más favorable, por existir la mayor alternancia de sustituyentes y menores interacciones *gauche*, obteniéndose el producto mayoritario observado **10**, a través del intermedio cíclico propuesto por aproximación endo.

Esquema 2.51



La clara diferencia en el diastereocontrol según la configuración de partida, 60:40 a partir de **6a** (*R*) y 90:10 a partir de **7a** (*S*) indica de nuevo la existencia de una combinación de configuraciones *reinforcing* y otra *non-reinforcing*. Si observamos los estados de transición tipo sobre derivados de los conformeros **XIV** y **XVII** en los Esquemas 2.50 y 2.51, para el que surge de **6** (*R*) existe una interacción no enlazante desfavorecedora entre el grupo *p*-Tol y R^2 situándose muy próximos. Sin embargo, para el estado de transición cíclico derivado de **7** (*S*) los grupos *p*-Tol y R^2 se sitúan en lados opuestos al plano imaginario formado por los grupos XP y $S=O$.

2.9. CONCLUSIONES

Se ha desarrollado un método de síntesis de ambos enantiómeros de *anti* 1,4-dioles, **8** (*R,R*) o **ent-10** (*S,S*) a partir de α -hidroxi sulfinil dienos **2** (*R*) o α -sililoxi sulfinil dienos **7** (*S*) respectivamente, a través de un proceso en cascada que involucra una adición conjugada remota de un nucleófilo NuH sobre el sulfinil dieno para generar un vinil sulfóxido, que isomeriza al correspondiente sulfóxido alílico, que sufre una transposición [2,3]-sigmatrópica estereocontrolada, que genera los productos finales.

La combinación de la estereoquímica relativa de los sustratos de partida, su protección o no como silil derivados, y el disolvente, permite establecer que para el isómero *R* de los alcoholes libres **2**, en tolueno se generan *anti* 1,4-dioles **8** de forma selectiva, mientras que los silil derivados de configuración *S* **7**, en etanol conducen a los *anti* 1,4-dioles monoprottegidos **ent-10** de forma estereocontrolada.

Se ha examinado la extensión del método, variando la sustitución en la posición alílica, R^2 , en la posición interna del dieno, R^1 , el sustituyente del auxiliar quiral, Ar, y la protección del hidroxilo, concluyendo que se trata de un método general.

Finalmente se ha extendido el método a la síntesis de 1,4-aminoalcoholes, partiendo de α -amino sulfinil dienos.

Esquema 2.52



2.10. PARTE EXPERIMENTAL.

2.10.1. Materiales y métodos.

Los materiales y métodos que se presentan a continuación son comunes en todos los capítulos de la presente memoria, por lo que solamente se recogen en éste.

A. Condiciones de reacción, disolventes y reactivos.

Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de argón. Frecuentemente los sustratos de partida han sido secados azeotrópicamente con tolueno o ciclohexano, y posteriormente a vacío inmediatamente antes de su utilización.

Los disolventes y los reactivos fueron manipulados mediante el uso de jeringas, empleando técnicas estándar, y a través de un septum de caucho. Los disolventes utilizados se purificaron por destilación:⁸⁷ hexano, tolueno, CH₃CN, CH₂Cl₂, sobre hidruro de calcio; Et₂O y THF sobre sodio y benzofenona. Alternativamente, los disolventes anhidros empleados en las reacciones (THF, CH₂Cl₂, DMF, tolueno, CH₃CN, etc.) se purificaron por filtración a través de un sistema de purificación de disolventes (SPS). El porcentaje indicado en las mezclas de disolventes se refiere al primer componente de las mismas.

El progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) hasta desaparición del producto de partida tomando muestra directamente de la mezcla de reacción o neutralizando alícuotas cuando fue necesario.

Los reactivos utilizados provienen de las casas comerciales Aldrich, Acros, Fluka o Merck. Et₃N, *i*-Pr₂NH, DIPEA, (MeO)₂POMe, piperidina, BnNH₂ se destilaron sobre CaH₂. Los aldehídos empleados se destilaron previamente a su uso y se recogieron sobre Na₂SO₄. El *n*-BuLi (disolución en hexano o ciclohexano) fue valorado por reacción con un ligero exceso de 3,4-dimetoxibenzaldehído en THF (0 °C) e integración del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción antes de ser utilizado.

B. Técnicas generales.

Procedimientos cromatográficos: la purificación de los crudos de reacción se realizó por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice, Merck 230-400 mesh, con gradientes de disolventes destilados. La purificación de los compuestos que resultaron ser más inestables frente a la gel de sílice se llevó a cabo utilizando gel de sílice previamente tratada con Et₃N (25 µL Et₃N/g de gel de sílice) disuelta en el eluyente utilizado para compactar dicha gel en la columna. Las cromatografías en capa fina se realizaron en placas de gel de sílice Merck (Kieselgel 60F-254). El

⁸⁷ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 4ª Ed. 1997, Butterworth-Heinemann, Oxford.

revelado de las placas se realizó con vapores de I_2 , disolución ácida de vainillina, disolución de ácido fosfomolibdico al 10% en etanol, Mostain (5% de $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$, 0.2% $Ce(SO_4)_2$ en H_2SO_4 al 5%) o con ayuda de un visor de luz UV (254 nm).

Infrarrojo (IR): los espectros de infrarrojo se registraron en los espectrofotómetros Perkin-Elmer modelo 681 y Perkin-Elmer modelo Spectrum One utilizando pastilla de KBr o bien entre cristales formando una película.

Resonancia magnética nuclear (RMN): los espectros de resonancia magnética nuclear de 1H y de ^{13}C (completamente desacoplados) se realizaron en los siguientes aparatos: Varian INOVA-300 (300 y 75 MHz), Brüker Avance-300 (300 y 75 MHz), Varian INOVA-400 (400 y 100 MHz), Varian MERCURY-400 (400 y 100 MHz) y Varian INOVA-500 (500 y 125 MHz) en cloroformo-*d*, salvo que se indique otro disolvente, generalmente a 25 °C. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en ppm, utilizando como referencia interna la señal residual del disolvente ($CDCl_3$, 7.24 ppm y 77.00 ppm). Para la descripción de los espectros de protón se han empleado las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintuplete), m (multiplete), a (ancho), ap (aparente).

Puntos de fusión (pf): los puntos de fusión se midieron en un microscopio Kofler marca Reichert y están sin corregir.

Rotaciones específicas ($[\alpha]_D^{20}$): las rotaciones ópticas se midieron a 25 °C en un polarímetro Perkin-Elmer 241 con una lámpara de sodio, usando cloroformo como disolvente siempre que no se indique la utilización de otro distinto.

Masas (EM): los espectros de masas se han registrado en un espectrómetro Hewlett Packard 1100 MSD usando las técnicas de ionización química a presión atmosférica (APCI) o ionización química por electrospray (ES), en sus modos positivo o negativo.

Masas de alta resolución (EMAR): cuando ha sido posible, se ha llevado a cabo el análisis de la masa exacta mediante un espectrómetro Accurate Mass Q-TDE, LC/MS, Agilent Technologies 6520.

2.10.2. SÍNTESIS DE VINIL Y DIENIL SULFÓXIDOS.

Los dienil sulfóxidos **1a-c**, se prepararon según procedimientos ya publicados en bibliografía.

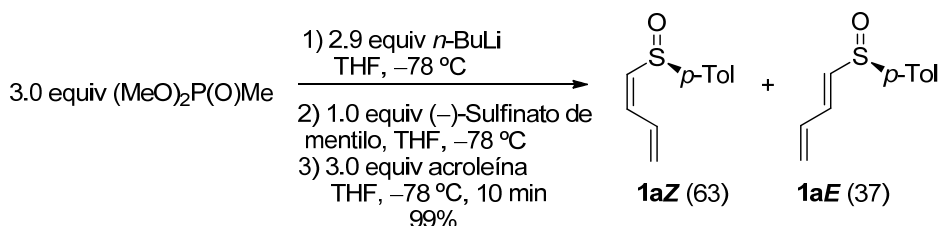
2.10.2.1. Procedimiento general de síntesis de sulfóxidos vinílicos utilizando la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons.⁷⁵

A una disolución fría (−78 °C) de 2.7 equiv de $(MeO)_2POMe$ (recientemente destilado sobre CaH_2) en THF (1.4 mL/mmol de fosfonato) se adicionaron 2.6 equiv de *n*-BuLi. La mezcla de

⁷⁵ Craig, D.; Daniels, K.; MacKenzie, A. R. *Tetrahedron* **1993**, 49, 11263-11304.

reacción se agitó a esta temperatura durante 10 min y seguidamente se adicionó 1.0 equiv de una disolución del correspondiente sulfinato (previamente secado azeotrópicamente con ciclohexano) en THF (2.5 mL/mmol de sulfinato) y se mantuvo 40 min a esta temperatura. A continuación se adicionaron 2-3 equiv de una disolución del correspondiente aldehído en THF (1 mL/mmol de aldehído) y pasados 15 min la mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de NH_4Cl (3 mL/mmol) y se diluyó con EtOAc (3 mL/mmol). Las fases se separaron, la acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (6 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (6 mL/mmol), se secaron sobre MgSO_4 anhidro y concentraron a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

2.10.2.2. Síntesis de $(R_s,1Z)$ -1-(*p*-Tolilsulfinil)buta-1,3-dieno, **1aZ**, y $(R_s,1E)$ -1-(*p*-Tolilsulfinil)buta-1,3-dieno, **1aE**.^{13d}



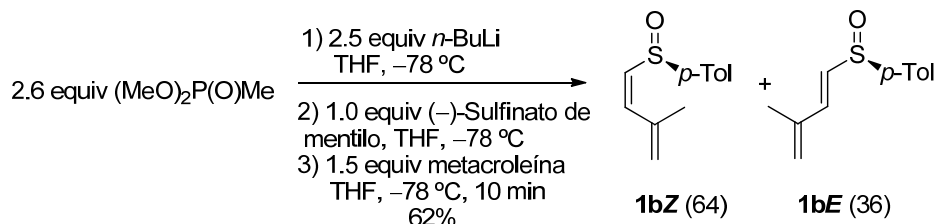
A partir de metil fosfonato de dimetilo (9.92 mL, 90.0 mmol, 3.0 equiv), *n*-BuLi (54.4 mL, 1.6 M, 87.0 mmol, 2.9 equiv), (-)-sulfinato de mentilo (8.84 g, 30.0 mmol, 1.0 equiv) y de acroleína (6.0 mL, 90.9 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general se obtuvo la mezcla 63:37 de los correspondientes sulfinil dienos **1aZ** y **1aE**. La purificación cromatográfica (10-60% EtOAc-hexano) condujo a 5.74 g (29.85 mmol, 99%) de la mezcla de los dos isómeros *Z* y *E*, como un aceite incoloro.

Datos de **1aZ**: R_f 0.27 (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.36 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 5.49 (dd, 1 H, $J = 9.4, 0.6$ Hz, H-4*cis*), 5.51 (dd, 1 H, $J = 16.8, 0.6$ Hz, H-4*trans*), 6.13 (d, 1 H, $J = 9.7$ Hz, H-1), 6.65 (t, 1 H, $J = 10.4$ Hz, H-2), 7.08-7.19 (m, 1 H, H-3), 7.27 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, *p*-Tol), 7.46 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol).

Datos de **1aE**: R_f 0.35 (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.39 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 5.39 (dd, 1 H, $J = 10.4, 1.1$ Hz, H-4*cis*), 5.53 (dd, 1 H, $J = 16.9, 1.1$ Hz, H-4*trans*), 6.32 (d, 1 H, $J = 15.0$ Hz, H-1), 6.37 (dt, 1 H, $J = 16.9, 10.4$ Hz, H-3), 6.95 (dd, 1 H, $J = 15.0, 10.7$ Hz, H-2), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*-Tol), 7.49 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol).

¹³ (d) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9612-9613.

2.10.2.3. Síntesis de (*R_S*,1*Z*)-3-Metil-1-(*p*-tolilsulfinil)buta-1,3-dieno, **1bZ**, y (*R_S*,1*E*)-3-Metil-1-(*p*-tolilsulfinil)buta-1,3-dieno, **1bE**.^{15b}

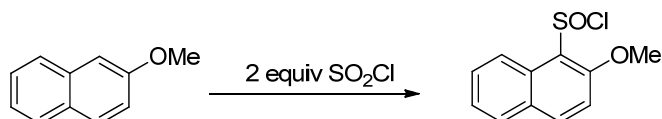


A partir de metil fosfonato de dimetilo (0.44 mL, 3.98 mmol, 2.6 equiv), *n*-BuLi (2.38 mL, 1.40 M, 3.82 mmol, 2.5 equiv), (-)-sulfinato de mentilo (452 mg, 1.53 mmol, 1.0 equiv) y de metacroleína (0.19 mL, 2.29 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general se obtuvo la mezcla 64:36 de los correspondientes sulfinil dienos **1bZ** y **1bE**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a 126 mg (0.61 mmol, 40%) del isómero *Z* y a 70 mg (0.22 mmol, 22%) del isómero *E*, ambos como aceites amarillos.

Datos de **1bZ**: *R_f* 0.11 (30% EtOAc-hexano). ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.12 (s, 3 H, Me), 2.38 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 5.24 (s, 1 H, H-4), 5.29 (s, 1 H, H-4), 6.15 (d, 1 H, *J* = 10.6 Hz, H-1), 6.54 (dd, 1 H, *J* = 10.6, 0.8 Hz, H-2), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz, *p*-Tol), 7.50 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz, *p*-Tol).

Datos de **1bE**: *R_f* 0.18 (30% EtOAc-hexano). ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.80 (s, 3 H, Me), 2.38 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 5.25 (s, 1 H, H-4), 5.30 (s, 1 H, H-4), 6.26 (d, 1 H, *J* = 15.4 Hz, H-1), 7.03 (d, 1 H, *J* = 15.4 Hz, H-2), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz, *p*-Tol), 7.50 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz, *p*-Tol).

2.10.2.4. Síntesis del Cloruro de 2-metoxinaftalen-1-sulfinilo.⁸⁸



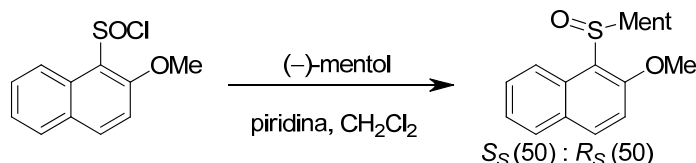
Un matraz de dos bocas, una de ellas conectada a un tubo que contiene CaCl₂, se cargó con 2-metoxinaftaleno (19.1 g, 121.0 mmol). Se adicionaron directamente 2.0 equiv de SOCl₂ (17.6 mL, 242.0 mmol) quedando disuelto todo el 2-metoxinaftaleno. Después de 1 h la disolución amarilla se transformó en un sólido naranja y se trasvasó a un matraz de una sola boca utilizando Et₂O anhidro para arrastrar el precipitado. A partir de este momento todas las operaciones se realizaron rápidamente para evitar la hidrólisis del cloruro de sulfinilo. Se añadieron 20.0 mL de benceno anhidro, se eliminó el disolvente a vacío y se repitió la operación para eliminar de este modo el exceso de SOCl₂. El sólido amarillo resultante (27.0 g) se secó a vacío, se guardó bajo atmósfera de argón en el congelador y se utilizó directamente sin recrystalizar. El sólido se pudo almacenar durante 2-3 meses en estas condiciones sin observarse descomposición.

¹⁵ (b) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A.; Osante, I.; Colomer, I.; Sánchez, M. I. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 170-181

⁸⁸ Bell, K. H. *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*, 1209-1221.

Datos del cloruro de 2-metoxinaftalen-1-sulfinilo: $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.05 (s, 3 H), 7.48 (t, 1 H, $J = 7.1$ Hz), 7.66 (ddd, 1 H, $J = 8.5, 7.1, 1.5$ Hz), 7.83 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 8.02 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz), 8.99 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz).

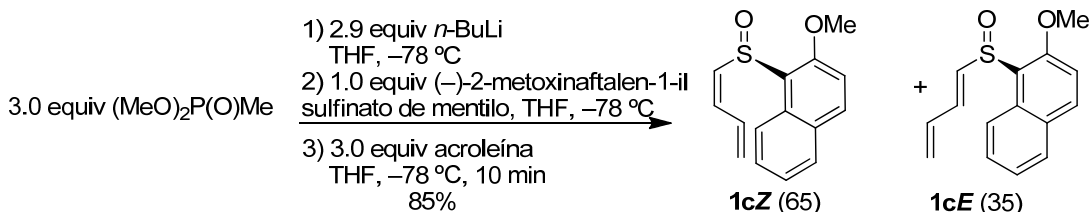
2.10.2.5. Síntesis de $(-)-(1'R,2'S,5'R,S_S)$ -2-Metoxinaftalensulfinato de mentilo.⁸⁹



A una disolución fría (0 °C) de $(-)$ -mentol (14.06 g, 90 mmol) en 180.0 mL de CH_2Cl_2 anhidro se adicionó gota a gota una disolución de cloruro de 2-metoxinaftalen-1-sulfinilo (21.64 g, 90 mmol) en 180.0 mL de CH_2Cl_2 . A continuación se añadieron gota a gota 7.3 mL de piridina (90 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 2 h más a 0 °C y después toda la noche a temperatura ambiente, para dar una mezcla 50:50 de los sulfinatos S_S y R_S . La mezcla se filtró por filtro de pliegues y el filtrado se lavó con una disolución acuosa al 5% de HCl (180 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 100 mL de acetona y se dejó cristalizando en la nevera. Después de 3 días los cristales se filtraron a vacío y se añadieron 2 gotas de HCl concentrado a las aguas madres. Después de 6 días se recogió una segunda cosecha de cristales y el proceso se repitió otras 2 veces obteniéndose 13.00 g (36 mmol, 40%) del diastereoisómero S_S .

Datos de $(-)-(1'R,2'S,5'R,S_S)$ -2-metoxinaftalensulfinato de mentilo: R_f 0.28 (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.85 (m, 1 H), 0.87 (d, 3 H, $J = 6.7$ Hz), 0.89 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 0.91 (d, 3 H, $J = 6.9$ Hz), 1.08-1.17 (m, 2 H), 1.35-1.53 (m, 2 H), 1.63-1.72 (m, 2 H), 2.24-2.35 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 4.18 (td, 1 H, $J = 10.7, 4.4$ Hz), 7.21 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz), 7.39 (ddd, 1 H, $J = 8.1, 6.8, 1.2$ Hz), 7.53 (ddd, 1 H, $J = 8.3, 6.8, 1.2$ Hz), 7.77 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz), 7.91 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz), 9.0 (d, 1 H, $J = 9.5$ Hz).

2.10.2.6. Síntesis de $(-)-(R_S,1Z)$ -1-(2-Metoxinaftalen-1-ilsulfinil)buta-1,3-diene, **1cZ**, y $(+)-(R_S,1E)$ -1-(2-Metoxinaftalen-1-ilsulfinil)buta-1,3-diene, **1cE**.



A partir de metil fosfonato de dimetilo (2.107 g, 16.98 mmol, 2.6 equiv), n -BuLi (10.25 mL, 16.41 mmol, 2.9 equiv), $(-)$ -metoxinaftalénsulfinato de mentilo (2.04 g, 5.66 mmol, 1.0 equiv) y de

⁸⁹ Pyne, S. G.; Hajipour, A. R.; Prabakaran, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 645-648.

acroleína (0.40 mL, 4.50 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general descrito, se obtuvo la mezcla 65:35 de los correspondientes sulfinil dienos **1cZ** y **1cE**. La purificación cromatográfica (5-40% EtOAc-hexano) condujo a **1cZ** (0.290 g, 20%), **1cE** (0.430 g, 30%) y una mezcla de **1cZ** y **1cE** (0.510 g, 35%), como aceites incoloros.

Datos de **1cZ**: R_f 0.20 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]^{20}_D -159.3$ ($c = 1.13$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.01 (s, 3 H, OMe), 5.40-5.43 (m, 2 H, H-4), 6.48 (t, 1 H, $J = 10.5$ Hz, H-2), 6.97 (d, 1 H, $J = 9.9$ Hz, H-1), 7.13-7.21 (m, 1 H, H-3), 7.25 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz, Naft), 7.40 (ddd, 1 H, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, Naft), 7.56 (ddd, 1 H, $J = 8.3, 6.9, 1.3$ Hz, Naft), 7.79 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz, Naft), 7.93 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz, Naft), 8.93 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz, Naft). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 56.9 (OMe), 113.0, 122.8, 123.9, 124.5, 125.3, 128.1, 128.8, 129.5, 131.1, 131.8, 134.1, 134.3, 136.9, 156.3. IR (película): 3445, 3077, 3006, 2943, 2845, 1621, 1593, 1507, 1467, 1431, 1336, 1272, 1251, 1151, 1136, 1024, 928, 813, 776, 752 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 259.0787, encontrado 259.0790.

Datos de **1cE**: R_f 0.38 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]^{20}_D +327.8$ ($c = 1.41$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.00 (s, 3 H, OMe), 5.33 (dd, 1 H, $J = 10.0, 1.3$ Hz, H-4a), 5.50 (dd, 1 H, $J = 17.0, 1.4$ Hz, H-4b), 6.39 (dt, 1 H, $J = 16.9, 10.5$ Hz, H-3), 6.78 (d, 1 H, $J = 15.0$ Hz, H-1), 7.06 (dd, 1 H, $J = 15.0, 10.8$ Hz, H-2), 7.25 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz, Naft), 7.38 (ddd, 1 H, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz, Naft), 7.52 (ddd, 1 H, $J = 8.4, 6.9, 1.3$ Hz, Naft), 7.78 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, Naft), 7.93 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz, Naft), 8.81 (dd, 1 H, $J = 9.6, 0.9$ Hz, Naft). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 57.0 (OMe), 113.0, 121.3, 122.6, 122.8, 124.5, 128.0, 128.7, 129.5, 131.8, 133.6, 134.4, 134.6, 135.8, 156.5. IR (película): 3050, 3006, 2943, 2844, 1621, 1594, 1561, 1507, 1468, 1431, 1354, 1336, 1272, 1251, 1151, 1136, 1047, 1002, 813, 773, 751, 735 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 259.0787, encontrado 259.0791.

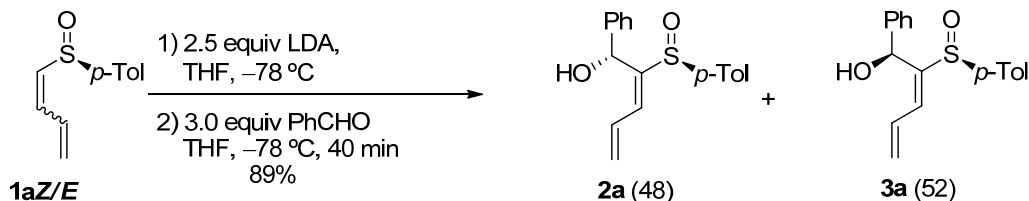
2.10.3. SÍNTESIS DE *E* HIDROXI VINIL SULFÓXIDOS.

2.10.3.1. Procedimiento general de condensación entre vinil sulfóxidos y aldehídos: síntesis de (*E*)-hidroxi vinil sulfóxidos.

Un matraz bien seco provisto de agitación, bajo atmósfera de argón, se cargó con una disolución de 2.6 equiv de *i*-Pr₂NH en THF anhidro (3.5 mL/mmol de amina). La disolución se enfrió a -78°C y se adicionaron 2.5 equiv de *n*-BuLi, generándose LDA. Pasados 10 min de estabilización, se añadió gota a gota (ca. 8 min/mmol de sulfóxido), por las paredes del matraz, una disolución de una mezcla *Z/E* de vinil sulfóxidos (secada azeotrópicamente con ciclohexano) en THF anhidro (2 mL/mmol de sulfóxido), secada sobre tamiz 4 Å. A los 15 min se observó isomerización completa al alqueno *E* y se adicionó una disolución de 3.0 equiv del aldehído recientemente destilado en THF (0.6 mL/mmol de aldehído) produciéndose la condensación de forma casi inmediata. La mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de NH_4Cl (2 mL/mmol) y

H₂O (2 mL/mmol) y se diluyó con EtOAc (4 mL/mmol). Las fases se separaron, la acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (4 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (4 mL/mmol), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y concentraron a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

2.10.3.2. Síntesis de (+)-(1*R*,2*E*,*S*_S)-1-Fenil-2-*p*-tolilsulfinil-2,4-butadieno, 2a, y (-)-(1*S*,2*E*,*S*_S)-1-Fenil-2-*p*-tolilsulfinil-2,4-butadieno, 3a.^{13d}

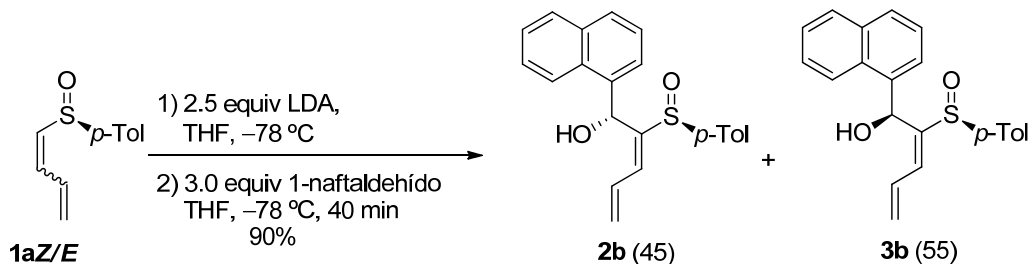


A partir de 2.5 equiv de LDA y una disolución de la mezcla de dienil sulfóxidos **1aZ/E** (125 mg, 0.65 mmol) en 2 mL de THF y benzaldehído (0.33 mL, 290 mg, 3.25 mmol), según el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 48:52 de los hidroxi dienil sulfóxidos **2a** y **3a**. La purificación cromatográfica (20-50% EtOAc-hexano y CH₂Cl₂-20% EtOAc-CH₂Cl₂), condujo a 83 mg (43%) de **2a**, como un aceite incoloro y 90 mg (46%) de **3a**, como un sólido blanco.

Datos de **2a**: *R*_f 0.31 (50% EtOAc-hexano). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.31 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.39 (s ancho, 1 H, OH), 5.38 (dd, 1 H, *J* = 10.0, 1.7 Hz, H-5), 5.53 (dd, 1 H, *J* = 16.7, 1.7 Hz, H-5), 5.62 (s, 1 H, H-1), 6.54 (ddd, 1 H, *J* = 16.7, 11.3, 10.0 Hz, H-4), 6.95 (d, 1 H, *J* = 11.3 Hz, H-3), 7.14 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, Ar), 7.15-7.32 (m, 5 H, Ph), 7.41 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, Ar).

Datos de **3a**: *R*_f 0.22 (50% EtOAc-hexano). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.29 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 4.20 (s ancho, 1 H, OH), 5.36 (dd, 1 H, *J* = 9.8, 1.8 Hz, H-5), 5.51 (dd, 1 H, *J* = 16.7, 1.7 Hz, H-5), 5.64 (s, 1 H, H-1), 6.57 (ddd, 1 H, *J* = 16.7, 11.3, 9.8 Hz, H-4), 6.91 (d, 1 H, *J* = 11.3 Hz, H-3), 6.90-7.15 (m, 7 H, 2 Ar, Ph), 7.36 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, Ar).

2.10.3.3. Síntesis de (+)-(1*R*,2*E*,*S*_S)-1-Naftil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-2,4-dien-1-ol, 2b, y (-)-(1*S*,2*E*,*S*_S)-1-Naftil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-2,4-dien-1-ol, 3b.



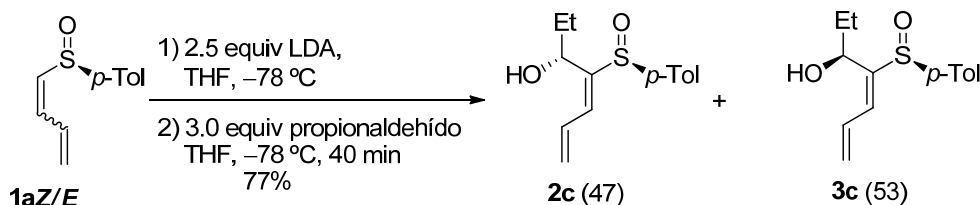
¹³ (d) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9612-9613.

A partir de 2.5 equiv de LDA y una disolución de la mezcla de dienil sulfóxidos **1aZ/E** (0.153 g, 0.80 mmol) en 6 mL de THF y 1-naftaldehído (0.324 mL, 0.373 g, 2.39 mmol), según el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 45:55 de los hidroxi dienil sulfóxidos **2b** y **3b**, que se purificó mediante cromatografía en columna (5-20% Et₂O-CH₂Cl₂), para dar **2b** (0.108 g, 39%) y **3b** (0.142 g, 51%), ambos como aceites incoloros.

Datos de **2b**: *R_f* 0.38 (20% Et₂O-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} +151.8$ (*c* = 1.94). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 2.27 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.89 (d, 1 H, *J* = 6.0 Hz, OH), 5.45 (dd, 1 H, *J* = 10.0, 0.9 Hz, H-5 *trans*), 5.64 (dd, 1 H, *J* = 16.7, 0.7 Hz, H-5 *cis*), 6.37 (d, 1 H, *J* = 6.0 Hz, H-1), 6.55-6.65 (m, 1 H, H-4), 7.01 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz, *p*-Tol), 7.12 (d, 1 H, *J* = 11.4 Hz, H-3), 7.27 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol), 7.34-7.43 (m, 3 H, Naft), 7.52 (d, 1 H, *J* = 7.2 Hz, Naft), 7.71 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, Naft), 7.75 (d, 2 H, *J* = 7.7 Hz, Naft). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 68.3 (C-1), 123.0 (Naft), 124.8 (Naft), 124.9 (Naft), 125.2 (2 x *p*-Tol), 125.6 (Naft), 126.0 (C-5), 126.3 (Naft), 128.7 (Naft), 128.9 (Naft), 129.4 (2 x *p*-Tol), 129.8 (C-4), 130.3 (Naft), 133.6 (Naft), 133.9 (C-3), 135.1 (Naft), 139.4 (*p*-Tol), 141.3 (*p*-Tol), 145.2 (C-2). IR (película): 3368, 3052, 2924, 1629, 1596, 1510, 1492, 1397, 1180, 1163, 1081, 1024, 930, 801, 775, 735 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₁O₂S [M+H]⁺ 349.1262, encontrado 349.1272.

Datos de **3b**: *R_f* 0.23 (20% Et₂O-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} -46.7$ (*c* = 3.32). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 2.25 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 4.21 (br s, 1 H, *J* = 6.0 Hz, OH), 5.32 (dd, 1 H, *J* = 9.9, 1.6 Hz, H-5 *trans*), 5.52 (dd, 1 H, *J* = 16.7, 1.2 Hz, H-5 *cis*), 6.19-6.29 (m, 1 H, H-4), 6.34 (s, 1 H, H-1), 6.99 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz, *p*-Tol), 7.05 (d, 1 H, *J* = 11.3 Hz, H-3), 7.14-7.23 (m, 2 H, Naft), 7.27 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol), 7.31-7.37 (m, 2 H, Naft), 7.63 (d, 1 H, *J* = 7.2 Hz, H-4), 7.66-7.70 (m, 2 H, Naft). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 66.9 (C-1), 122.6 (Naft), 124.7 (Naft), 125.0 (Naft), 125.2 (2 x *p*-Tol), 125.3 (Naft), 125.9 (C-5), 126.0 (Naft), 128.5 (Naft), 128.7 (Naft), 129.4 (2 x *p*-Tol), 130.1 (C-4), 130.2 (Naft), 133.4 (Naft), 134.4 (C-3), 134.9 (Naft), 138.8 (*p*-Tol), 141.4 (*p*-Tol), 145.8 (C-2). IR (película): 3308, 3051, 2921, 1833, 1627, 1596, 1510, 1492, 1265, 1179, 1164, 1080, 1025, 1011, 875, 801, 784, 735 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₁O₂S [M+H]⁺ 349.1262, encontrado 349.1263.

2.10.3.4. Síntesis de (+)-(3*R*,4*E*,*S_S*)-4-(*p*-Tolilsulfinil)hepta-4,6-dien-3-ol, **2c**, y (+)-(3*S*,4*E*,*S_S*)-4-(*p*-Tolilsulfinil)hepta-4,6-dien-3-ol, **3c**.^{13e}



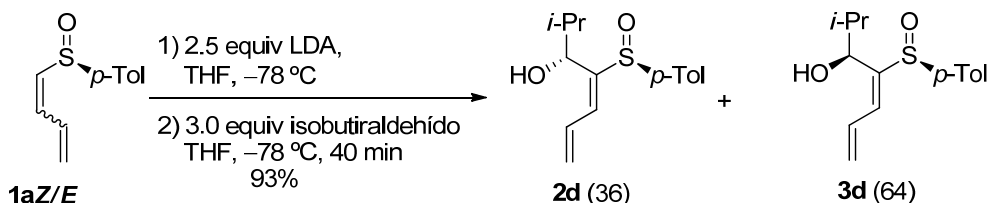
¹³ (e) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7755-7767.

A partir de 2.5 equiv de LDA y una disolución de la mezcla de dienil sulfóxidos **1aZ/E** (577 mg, 3 mmol) en 15 mL de THF y propionaldehído (0.65 mL, 9 mmol), según el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 47:53 de los hidroxi dienil sulfóxidos **2c** y **3c**, que se purificó mediante cromatografía en columna (10-50% Et₂O-CH₂Cl₂), para dar **2c** (341 mg, 36%) y **3c** (384 mg, 41%), ambos como aceites incoloros.

Datos de **2c**: *R_f* 0.32 (15% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.82 (t, 3 H, *J* = 7.4 Hz, CH₃ Et), 1.41-1.77 (m, 2 H, CH₂ Et), 2.24 (d, 1 H, *J* = 4.2 Hz, OH), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 4.43-4.52 (m, 1 H, H-3), 5.47 (dd, 1 H, *J* = 9.5, 1.6 Hz, H-7 *cis*), 5.58 (dd, 1 H, *J* = 16.2, 1.6 Hz, H-7 *trans*), 6.72 (ddd, 1 H, *J* = 16.2, 11.3, 9.6 Hz, H-6), 6.92 (d, 1 H, *J* = 11.3, H-5), 7.25 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, 2 H, *p*-Tol), 7.52 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, 2 H, *p*-Tol).

Datos de **3c**: *R_f* 0.19 (15% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.76 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH₃ Et), 1.11-1.24 (m, 1 H, CH₂ Et), 1.37-1.55 (m, 1 H, CH₂ Et), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.94 (d, 1 H, *J* = 4.4 Hz, OH), 4.37 (quint, 1 H, *J* = 4.5 Hz, H-3), 5.41-5.61 (m, 2 H, CH₂-7), 6.71-6.92 (m, 2 H, H-5 + H-6), 7.26 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, 2 H, *p*-Tol), 7.50 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, 2 H, *p*-Tol).

2.10.3.5. Síntesis de (+)-(3*R*,4*E*,*S_S*)-2-Metil-4-(*p*-tolilsulfinil)hepta-4,6-dien-3-ol, **3d**, y (+)-(3*S*,4*E*,*S_S*)-2-Metil-4-(*p*-tolilsulfinil)hepta-4,6-dien-3-ol, **4d**.^{13e}



A partir de 2.5 equiv de LDA y una disolución de la mezcla de dienil sulfóxidos **1aZ/E** (577 mg, 3 mmol) en 15 mL de THF y isobutiraldehído (1.36 mL, 15 mmol), según el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 36:64 de los hidroxi dienil sulfóxidos **2d** y **3d**, que se purificó mediante cromatografía en columna (10-50% Et₂O-CH₂Cl₂), para dar **2d** (354 mg, 33%) como aceite incoloro y **3d** (632 mg, 60%) como sólido blanco.

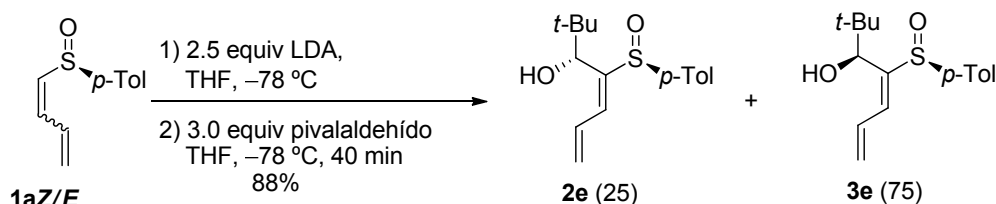
Datos de **2d**: *R_f* 0.32 (15% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.74 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₃ *i*-Pr), 0.99 (d, 3 H, *J* = 6.5 Hz, CH₃ *i*-Pr), 1.90-2.00 (m, 1 H, CH *i*-Pr), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 4.27 (dd, 1 H, *J* = 8.3, 4.7 Hz, H-3), 5.47 (dd, 1 H, *J* = 9.9, 1.6 Hz, H-7 *cis*), 5.59 (dd, 1 H, *J* = 16.6, 1.6 Hz, H-7 *trans*), 6.70 (ddd, 1 H, *J* = 16.6, 11.2, 9.9 Hz, H-6), 6.99 (d, 1 H, *J* = 11.2 Hz, H-5), 7.26 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*-Tol), 7.54 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol).

Datos de **3d**: *R_f* 0.17 (15% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.71 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₃ *i*-Pr), 0.93 (d, 3 H, *J* = 6.5 Hz, CH₃ *i*-Pr), 1.75-1.86 (m, 1 H, CH *i*-Pr), 2.37 (s, 3 H, CH₃

¹³ (e) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7755-7767.

p-Tol), 2.54 (d, 1 H, $J = 4.9$ Hz, OH), 3.93 (dd, 1 H, $J = 8.3$ Hz, 4.7 Hz, H-3), 5.40-5.60 (m, 2 H, H-7), 6.72-6.93 (m, 2 H, H-5 y H-6), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, *p*-Tol), 7.53 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol).

2.10.3.6. Síntesis de (+)-(3*R*,4*E*,*S*_S)-2,2-Dimetil-4-(*p*-tolilsulfinil)penta-4,6-dien-3-ol, **2e**, y (+)-(3*S*,4*E*,*S*_S)-2,2-Dimetil-4-(*p*-tolilsulfinil)penta-4,6-dien-3-ol, **3e**.^{15b}

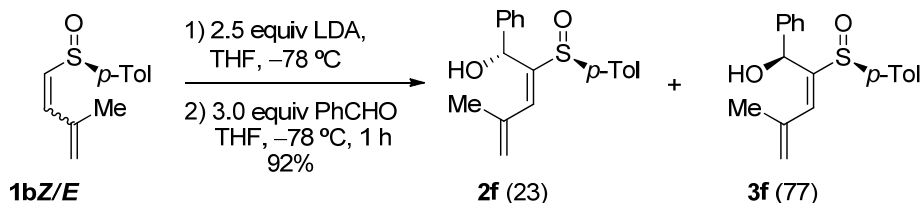


A partir de 2.5 equiv de LDA y una disolución de la mezcla de dienil sulfóxidos **1aZ/E** (594 mg, 3.1 mmol) en 15 mL de THF y pivalaldehído (800 mg, 9.28 mmol), según el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 25:75 de los hidroxi dienil sulfóxidos **2e** y **3e**, que se purificó mediante cromatografía en columna (10-50% Et₂O-CH₂Cl₂), para dar **2e** (153 mg, 18%), **3e** (325 mg, 37%) y una mezcla de **2e** y **3e** (300 mg, 33%) como aceites incoloros.

Datos de **2e**: R_f 0.20 (10% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.00 (s, 9 H, 3 x CH₃ *t*-Bu), 1.43 (s ancho, 1 H, OH), 2.34 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 4.47 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-5), 5.41 (dd, 1 H, $J = 10.0$, 1.0 Hz, H-1cis), 5.56 (dd, 1 H, $J = 16.0$, 1.0 Hz, H-1trans), 6.58 (dt, 1 H, $J = 16.4$, 10.3 Hz, H-2), 7.15 (d, 1 H, $J = 0.5$ Hz, H-3), 7.21 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 7.56 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol).

Datos de **3e**: R_f 0.18 (10% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.98 (s, 9 H, 3 x CH₃ *t*-Bu), 2.12 (d, 1 H, $J = 3.7$ Hz, OH), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.65 (d, 1 H, $J = 3.7$ Hz, H-5), 5.38 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz), 5.49 (m, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 7.53 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol).

2.10.3.7. Síntesis de (+)-(1*R*,2*E*,*S*_S)-4-Metil-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-2,4-dien-1-ol, **2f**, y (-)-(1*S*,2*E*,*S*_S)-4-Metil-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-2,4-dien-1-ol, **3f**.



A partir de 2.5 equiv de LDA y una disolución de la mezcla de dienil sulfóxidos **1bZ/E** (441 mg, 2.138 mmol) en 16 mL de THF y benzaldehído (0.65 mL, 680 mg, 6.41 mmol) recientemente destilado, según el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 23:77 de los hidroxi dienil

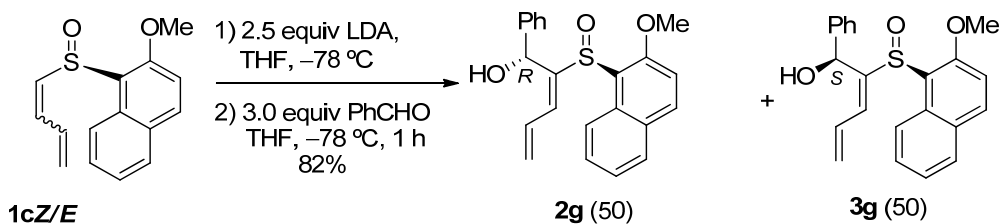
¹⁵ (b) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A.; Osante, I.; Colomer, I.; Sánchez, M. I. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 170-181

sulfóxidos **2f** y **3f**, que se purificó mediante cromatografía en columna (5-20% Et₂O-CH₂Cl₂), para dar **2f** (143 mg, 21%) y **3f** (477 mg, 71%), ambos como aceites incoloros.

Datos de **2f**: *R_f* 0.51 (20% Et₂O-CH₂Cl₂). [α]_D²⁰ +113.2 (*c* = 1.21). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 1.89 (s, 3 H, CH₃), 2.34 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.87 (dd, 1 H, *J* = 6.6, 0.8 Hz, OH), 5.16-5.18 (m, 2 H, H-5*cis* y H-5*trans*), 6.03 (d, 1 H, *J* = 6.6 Hz, H-1), 7.06 (s, 1 H, H-3), 7.15 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz, *p*-Tol), 7.17-7.22 (m, 5 H, Ph), 7.37 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 21.4 (CH₃ *p*-Tol), 22.5 (CH₃), 70.6 (C-1), 120.2 (C-5), 125.4 (2 x *p*-Tol), 126.0 (2 x *p*-Tol), 127.3 (Ph), 128.1 (2 x Ph), 129.7 (2 x Ph), 135.9 (C-3), 139.0 (C-4), 140.5 (Ar), 140.7 (Ar), 141.5 (Ar), 145.8 (C-2). IR (película): 3325, 3085, 3060, 2975, 1621, 1596, 1493, 1449, 1081, 1010, 918, 810, 751, 736, 699 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₁₉H₂₁O₂S [M+H]⁺ 313.1262, encontrado 313.1267.

Datos de **3f**: *R_f* 0.37 (20% Et₂O-CH₂Cl₂). [α]_D²⁰ -51.8 (*c* = 2.03). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 1.78 (s, 3 H, CH₃), 2.34 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.75 (d, 1 H, *J* = 6.9 Hz, OH), 5.08 (s, 2 H, H-5*cis* y H-5*trans*), 5.94 (d, 1 H, *J* = 6.8 Hz, H-1), 6.71 (s, 1 H, H-3), 7.16-7.19 (m 7 H, *p*-Tol y Ph), 7.40 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 21.4 (CH₃ *p*-Tol), 22.4 (CH₃), 70.9 (C-1), 120.1 (C-5), 125.7 (2 x *p*-Tol), 126.2 (2 x *p*-Tol), 127.2 (Ph), 128.1 (2 x Ph), 129.8 (2 x Ph), 135.3 (C-3), 139.1 (C-4), 140.1 (Ar), 140.8 (Ar), 141.7 (Ar), 146.7 (C-2). IR (película): 3369, 3055, 2981, 1632, 1596, 1493, 1450, 1265, 1081, 1025, 1011, 906, 809, 736, 700 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₁₉H₂₁O₂S [M+H]⁺ 313.1262, encontrado 313.1264.

2.10.3.8. Síntesis de (+)-(1*R*,2*E*,*R_S*)-2-[(2-Metoxinaftalen-1-il)sulfinil]-1-fenilpenta-2,4-dien-1-ol, **2g**, y (+)-(1*S*,2*E*,*R_S*)-2-[(2-Metoxinaftalen-1-il)sulfinil]-1-fenilpenta-2,4-dien-1-ol, **3g**.



A partir de 2.5 equiv de LDA y una disolución de la mezcla de dienil sulfóxidos **1cZ/E** (0.880 g, 3.406 mmol) en 26 mL de THF y benzaldehído (1.04 mL, 1.08 g, 10.22 mmol), según el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 50:50 de los hidroxi dienil sulfóxidos **2g** y **3g**, que se purificó mediante cromatografía en columna (5-20% Et₂O-CH₂Cl₂), para dar **2g** (0.350 g, 40%) y **3g** (0.370 g, 42%), ambos como aceites incoloros.

Datos de **2g**: *R_f* 0.20 (10% Et₂O-CH₂Cl₂). [α]_D²⁰ +225.2 (*c* = 2.10). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.53 (d, 1 H, *J* = 4.4 Hz, OH), 3.88 (s, 3 H, OMe), 5.39 (dd, 1 H, *J* = 9.9, 1.8 Hz, H-5a), 5.54 (d, 1 H, *J* = 4.3 Hz, H-1), 5.59 (dd, 1 H, *J* = 16.8, 1.9 Hz, H-5b), 6.84-6.92 (m, 3 H, H-4 y 2 x Ar), 6.97-7.03 (m, 3 H, Ar), 7.06 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz, Ar), 7.21 (d, 1 H, *J* = 11.4 Hz, H-3), 7.35 (ddd, 1 H, *J* = 8.0, 6.9, 1.0 Hz, Ar), 7.46 (ddd, 1 H, *J* = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, Ar), 7.69 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.81

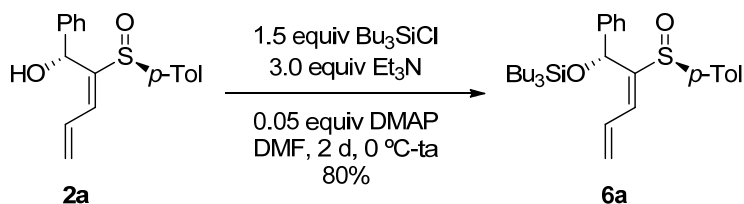
(d, 1 H, $J = 9.1$ Hz, Ar), 8.52 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz, Ar). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 56.7 (OMe), 70.4 (C-1), 112.9, 119.9, 122.7, 123.7, 124.4, 126.1 (2 C), 127.4, 127.9 (2 C), 128.1, 128.6, 129.1, 131.0, 132.6, 133.0, 134.9, 140.0, 143.7, 157.9. IR (película): 3368, 3091, 3052, 2955, 2925, 2856, 1629, 1596, 1510, 1493, 1397, 1265, 1180, 1164, 1081, 1025, 930, 802, 776, 736, 703 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.1206, encontrado 365.1219.

Datos de **3g**: R_f 0.12 (10% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$). $[\alpha]_D^{20} +110.1$ ($c = 1.90$). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.32 (d, 1 H, $J = 6.3$ Hz, OH), 3.88 (s, 3 H, OMe), 5.39 (dd, 1 H, $J = 9.9, 1.8$ Hz, H-5a), 5.54 (dd, 1 H, $J = 16.7, 1.8$ Hz, H-5b), 5.82 (d, 1 H, $J = 6.3$ Hz, H-1), 6.72-6.80 (m, 1 H, H-4), 6.96-7.03 (m, 7 H, H-3 y 6 x Ar), 7.36 (ddd, 1 H, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz, Ar), 7.51 (ddd, 1 H, $J = 8.4, 6.9, 1.3$ Hz, H-3), 7.69 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.78 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 8.63 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz, Ar). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 56.9 (OMe), 70.3 (C-1), 112.8, 119.8, 123.0, 123.6, 124.4, 124.8 (2 C), 126.9, 127.7 (2 C), 128.1, 128.6, 129.3, 130.4, 131.3, 132.3, 135.0, 140.4, 144.2, 157.6. IR (película): 3308, 3052, 2921, 2868, 1596, 1511, 1492, 1397, 1377, 1265, 1227, 1180, 1164, 1081, 1026, 1011, 931, 801, 784, 735, 702 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.1206, encontrado 365.1219.

2.10.4. Procedimiento general de sililación de α -hidroxi sulfinil dienos.

Sobre una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno en DMF ó CH_2Cl_2 (8.0 mL/mmol), se añadió Et_3N (1.5-6.0 equiv), DMAP (0.05 equiv) y a continuación lentamente el clorosilano correspondiente (1.5-3.0 equiv). Se dejó subir la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente y se siguió la desaparición del producto de partida por CCF. En algún caso fue necesaria la adición de más reactivos para que la reacción se completase. La reacción se hidrolizó con H_2O (4 mL/mmol) y disolución saturada de NaHCO_3 (4 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL/mmol), la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol), se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna.

2.10.4.1. Síntesis de (+)-(1*R*,2*E*,*S*_s)-Tributil [1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-2,4-dien-1-iloxi]silano, 6a.

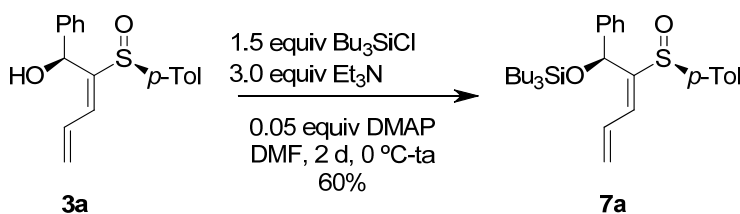


A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **2a** (48 mg, 0.16 mmol) en DMF (1.3 mL), de Et_3N (67 μL , 49 mg, 0.48 mmol, 3.0 equiv), de DMAP (1 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) y de Bu_3SiCl (65 μL , 57 mg, 0.24 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 d)

y tras purificación por cromatografía en columna (2-10% EtOAc-hexano) se obtuvo **6a** (64 mg, 80%) como aceite incoloro.

Datos de **6a**: R_f 0.27 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} +170.2$ ($c = 2.05$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.20-0.30 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu₃), 0.77 (t, 9 H, $J = 7.3$ Hz, 3 x CH_3 *n*-Bu₃), 0.95-1.04 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu₃), 1.11-1.18 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu₃), 2.36 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 5.46 (dd, 1 H, $J = 10.0, 1.2$ Hz, H-5 *trans*), 5.60 (dd, 1 H, $J = 16.6, 1.0$ Hz, H-5 *cis*), 5.70 (s, 1 H, H-1), 6.82-6.89 (m, 1 H, H-4), 7.03 (d, 1 H, H-3), 7.19-7.31 (m, 7 H, *p*-Tol + Ph), 7.54 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 13.1 (3 x CH_2 *n*-Bu₃), 13.6 (3 x CH_3 *n*-Bu₃), 21.4 (CH_3 *p*-Tol), 25.0 (3 x CH_2 *n*-Bu₃), 26.5 (3 x CH_2 *n*-Bu₃), 70.6 (C-1), 124.4 (C-5) 126.0 (2 x Ar), 126.3 (2 x Ar), 127.5 (Ar), 128.2 (2 x Ar), 129.6 (2 x Ar), 129.9 (C-3), 130.3 (C-4), 141.5 (Ar), 141.9 (Ar), 142.1 (Ar), 147.7 (C-2). IR (película): 3029, 2956, 2923, 2871, 1596, 1493, 1454, 1411, 1377, 1298, 1192, 1083, 1052, 1018, 921, 886, 807, 737, 699 cm^{-1} . MS (ES) m/z 1015 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 695 $[\text{M}+\text{SiBu}_3]^+$, 519 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.10.4.2. Síntesis de (+)-(1*S*,2*E*,*S*_S)-Tributil [1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-2,4-dien-1-iloxi]silano, **7a**.^{15b}

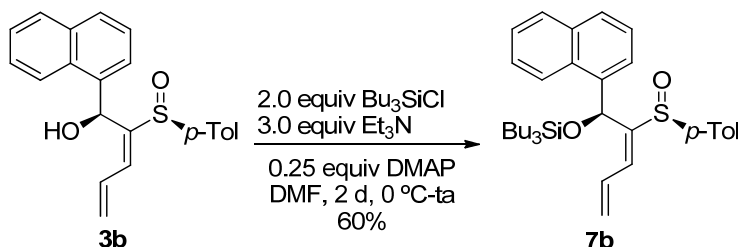


A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxí sulfinil dieno **3a** (48 mg, 0.16 mmol) en DMF (1.3 mL), de Et₃N (67 μL , 49 mg, 0.48 mmol, 3.0 equiv), de DMAP (1 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) y de Bu₃SiCl (65 μL , 57 mg, 0.24 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (2-20% EtOAc-hexano) se obtuvo **7a** (48 mg, 60%) como aceite incoloro.

Datos de **7a**: R_f 0.23 (15% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.49 (m, 6 H, 3 x CH_2 SiBu₃), 0.82 (t, 9 H, $J = 6.6$ Hz, 3 x CH_3 SiBu₃), 1.15-1.28 (m, 12 H, 6 x CH_2 SiBu₃), 2.24 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 5.40 (m, 1 H, H-5*cis*), 5.63 (m, 1 H, H-5*trans*), 5.68 (s, 1 H, H-1), 6.86-7.06 (m, 9 H, H-3 y H-4 y *p*-Tol y Ph), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol).

¹⁵ (b) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A.; Osante, I.; Colomer, I.; Sánchez, M. I. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 170-181

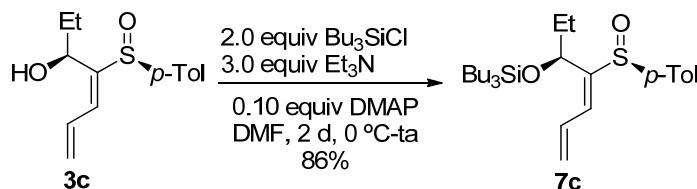
2.10.4.3. Síntesis de (+)-(1*S*,2*E*,*S_S*)-Tributil [1-Naftil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-2,4-dien-1-ilo]silano, **7b**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxil sulfinil dieno **3b** (14 mg, 0.04 mmol) en DMF (0.4 mL), de Et₃N (17 µL, 12 mg, 0.12 mmol, 3.0 equiv), de DMAP (1 mg, 0.01 mmol, 0.25 equiv) y de Bu₃SiCl (21 µL, 19 mg, 0.08 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (5-30% EtOAc-hexano) se obtuvo **7b** (48 mg, 60%) como aceite amarillo.

Datos de **7b**: *R_f* 0.41 (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} +101.4$ (*c* = 1.16). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.50-0.58 (m, 6 H, 3 x CH₂ *n*-Bu₃), 0.76 (t, 9 H, *J* = 6.9 Hz, 3 x CH₃ *n*-Bu₃), 1.15-1.21 (m, 12 H, 6 x CH₂ *n*-Bu₃), 2.05 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 5.60-5.66 (m, 1 H, H-5), 5.72-5.80 (m, 1 H, H5'), 6.34 (s, 1 H, H-1), 6.54 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz, *p*-Tol), 6.77 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*-Tol), 7.19-7.34 (m, 5 H, Naft + H-3 + H-4), 7.53-7.57 (m, 3 H, Naft), 6.77 (d, 1 H, *J* = 7.1 Hz, Naft). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 13.57 (3 x CH₂ *n*-Bu₃), 13.64 (3 x CH₃ *n*-Bu₃), 21.1 (CH₃ *p*-Tol), 25.2 (3 x CH₂ *n*-Bu₃), 26.5 (3 x CH₂ *n*-Bu₃), 67.9 (C-1), 122.6 (Naft), 124.8 (C-5), 124.9 (Naft), 125.1 (Naft), 125.2 (2 x *p*-Tol), 125.4 (Naft), 125.7 (Naft), 128.4 (Naft), 128.5 (2 x *p*-Tol), 128.7 (Naft), 129.8 (C-4), 129.8 (C-3), 130.3 (Ar), 133.4 (Ar), 135.6 (Ar), 139.7 (Ar), 140.5 (Ar), 147.4 (C-2). IR (película): 2956, 2923, 2871, 1645, 1595, 1510, 1492, 1411, 1377, 1320, 1302, 1144, 1080, 783 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₃₄H₄₇O₂SSi [M+H]⁺ 547.3066, encontrado 547.3073.

2.10.4.4. Síntesis de (+)-(3*S*,4*E*,*S_S*)-Tributil [4-(*p*-tolilsulfinil)hepta-4,6-dien-3-ilo]silano, **7c**.

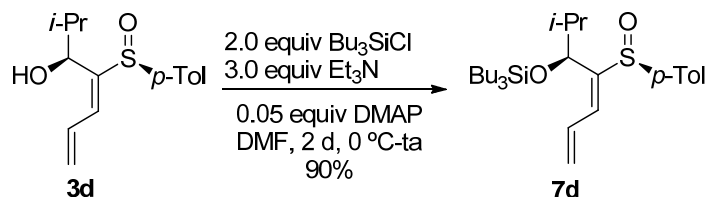


A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxil sulfinil dieno **3c** (26 mg, 0.10 mmol) en DMF (0.9 mL), de Et₃N (43 µL, 32 mg, 0.31 mmol, 3.0 equiv), de DMAP (1 mg, 0.01 mmol, 0.10 equiv) y de Bu₃SiCl (56 µL, 49 mg, 0.21 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (5-50% EtOAc-hexano) se obtuvo **7c** (40 mg, 86%) como aceite amarillo.

Datos de **7c**: *R_f* 0.34 (50% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} +186.4$ (*c* = 1.35). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.48-0.52 (m, 6 H, 3 x CH₂ *n*-Bu₃), 0.69 (t, 3 H, *J* = 7.4 Hz, H-1), 0.82-0.88 (m, 9 H, 3

x CH₃ *n*-Bu₃), 0.95-1.03 (m, 1 H, H-2), 1.05-1.14 (m, 1 H, H-2'), 1.17-1.34 (m, 12 H, 6 x CH₂ *n*-Bu₃), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 4.42 (q, 1 H, *J* = 8.1, 4.9 Hz, H-3), 5.38 (dd, 1 H, *J* = 9.5, 1.6 Hz, H-7 *trans*), 5.51 (dd, 1 H, *J* = 16.2, 1.6 Hz, H-7 *cis*), 6.73-6.86 (m, 1 H, H-6), 6.87 (d, 1 H, *J* = 11.4 Hz, H-5), 7.23 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol), 7.52 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 10.3 (C-7), 13.3 (3 x CH₂ *n*-Bu₃), 13.8 (3 x CH₃ *n*-Bu₃), 21.5 (CH₃ *p*-Tol), 25.3 (3 x CH₂ *n*-Bu₃), 26.6 (3 x CH₂ *n*-Bu₃), 31.4 (C-2), 71.0 (C-3), 123.0 (C-7), 126.2 (2 x *p*-Tol), 129.1 (C-5), 129.7 (2 x *p*-Tol), 131.1 (C-6), 140.8 (*p*-Tol), 141.8 (*p*-Tol), 148.2 (C-4). IR (película): 2956, 2923, 2871, 1633, 1594, 1492, 1463, 1410, 1377, 1341, 1297, 1195, 1106, 1081, 1053, 1015, 889, 808, 729, 623 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₂₆H₄₅O₂SSi [M+H]⁺ 449.2910, encontrado 449.2906.

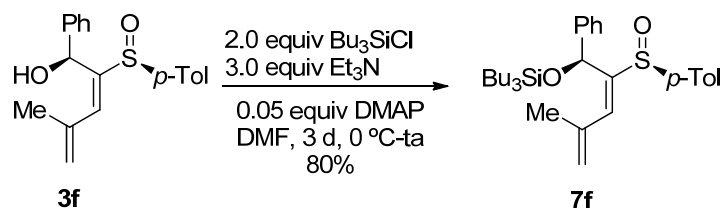
2.10.4.5. Síntesis de (+)-(3*S*,4*E*,*S*_S)-Tributil [2-metil-4-(*p*-tolilsulfinil)hepta-4,6-dien-3-ilo]silano, 7d.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxil sulfinil dieno **3d** (46 mg, 0.17 mmol) en DMF (1.8 mL), de Et₃N (73 µL, 53 mg, 0.52 mmol, 3.0 equiv), de DMAP (1 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) y de Bu₃SiCl (93 µL, 82 mg, 0.35 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (10-40% EtOAc-hexano) se obtuvo **7d** (70 mg, 87%) como aceite amarillo.

Datos de **7d**: *R*_f 0.25 (30% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ +209.0 (*c* = 1.00). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.36 (t, 6 H, *J* = 8.7 Hz, 3 x CH₂ *n*-Bu), 0.69 (d ancho, 3 H, *J* = 6.7 Hz, CH₃ *i*-Pr), 0.79 (d, 3 H, *J* = 6.7 Hz, CH₃ *i*-Pr), 0.84 (t, 9 H, *J* = 7.1 Hz, 3 x CH₃ *n*-Bu), 1.13-1.20 (m, 6 H, 3 x CH₂ *n*-Bu), 1.21-1.28 (m, 7 H, H-2 y 3 x CH₂ *n*-Bu), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 5.37 (dd, 1 H, *J* = 9.4, 1.8 Hz, H-7 *cis*), 5.51 (dd, 1 H, *J* = 16.3, 1.6 Hz, H-7 *trans*), 6.86-6.93 (m, 1 H, H-6), 6.98 (d, 1 H, *J* = 11.3 Hz, H-5), 7.23 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, *p*-Tol), 7.53 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.3 (3 x CH₂ *n*-Bu), 13.7 (3 x CH₃ *n*-Bu), 18.2 (CH₃ *i*-Pr), 19.3 (CH₃ *i*-Pr), 21.5 (CH₃ *p*-Tol), 25.4 (3 x CH₂ *n*-Bu), 26.6 (3 x CH₂ *n*-Bu), 34.9 (C-2), 75.3 (C-3), 122.9 (C-7), 126.3 (2 x *p*-Tol), 129.8 (2 x *p*-Tol), 129.9 y 132.0 y 140.6 y 142.0 (C-5 y C-6 y 2 x *p*-Tol), 146.8 (C-4). IR (película): 2958, 2924, 2872, 1493, 1465, 1410, 1378, 1298, 1266, 1082, 1054, 1017, 1001, 924, 908, 886, 809, 792 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₂₇H₄₇O₂SSi [M+H]⁺ 463.3066, encontrado 463.3086.

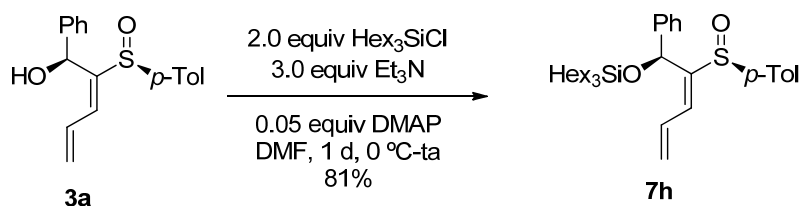
2.10.4.6. Síntesis de (-)-(1*S*,2*E*,*S_S*)-Tributil [4-metil-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-2,4-dien-1-iloxi]silano, **7f**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxil sulfinil dieno **3f** (413 mg, 1.32 mmol) en DMF (11 mL), de Et₃N (0.55 mL, 401 mg, 3.97 mmol, 3.0 equiv), de DMAP (8 mg, 0.07 mmol, 0.05 equiv) y de Bu₃SiCl (0.708 mL, 621 mg, 2.64 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (5-30% EtOAc-hexano) se obtuvo **7f** (539 mg, 80%) como aceite amarillo.

Datos de **7f**: *R_f* 0.38 (20% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ -5.4 (*c* = 1.75). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.65-0.69 (m, 6 H, 3 x CH₂ *n*-Bu₃), 0.86 (t, 9 H, *J* = 6.8 Hz, 3 x CH₃ *n*-Bu₃), 1.28-1.36 (m, 12 H, 6 x CH₂ *n*-Bu₃), 1.96 (s, 3 H, CH₃), 2.17 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 5.15-5.16 (m, 2 H, H-5*cis* y H-5*trans*), 6.17 (s, 1 H, H-1), 6.64 (m, 4 H, *p*-Tol y Ph), 6.89-6.96 (m, 3 H, Ph), 6.98 (s, 1 H, H-3), 7.15 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 13.57 (3 x CH₂ *n*-Bu₃), 13.64 (3 x CH₃ *n*-Bu₃), 21.2 (CH₃ *p*-Tol), 22.9 (CH₃), 25.4 (3 x CH₂ *n*-Bu₃), 26.6 (3 x CH₂ *n*-Bu₃), 70.2 (C-1), 118.9 (C-5), 125.6 (2 x *p*-Tol), 126.0 (2 x *p*-Tol), 126.1 (Ph), 127.4 (2 x Ph), 128.9 (2 x Ph), 130.5 (C-3), 139.4 (C-4), 139.9 (Ar), 140.8 (Ar), 141.0 (Ar), 148.0 (C-2). IR (película): 3028, 2956, 2923, 2871, 1596, 1492, 1449, 1408, 1376, 1193, 1083, 1064, 1046, 888, 806, 790, 749, 698 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₃₁H₄₇O₂SSi [M+H]⁺ 511.3066, encontrado 511.3056.

2.10.4.7. Síntesis de (+)-(1*S*,2*E*,*S_S*)-Trihexil [1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-2,4-dien-1-iloxi]silano, **7h**.

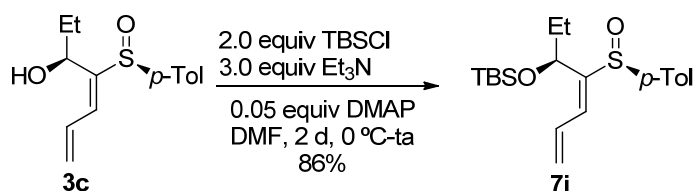


A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxil sulfinil dieno **3a** (19 mg, 0.064 mmol) en DMF (0.6 mL), de Et₃N (27 μL, 19 mg, 0.19 mmol, 3.0 equiv), de DMAP (1 mg, 0.003 mmol, 0.05 equiv) y de Hex₃SiCl (47 μL, 41 mg, 0.13 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 d) y tras purificación por cromatografía en columna (5-30% EtOAc-hexano) se obtuvo **7h** (32 mg, 81%) como aceite amarillo.

Datos de **7h**: *R_f* 0.40 (20% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ +90.5 (*c* = 1.16). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.49-0.53 (m, 6 H, 3 x CH₂ *n*-Hex), 0.85 (t, 9 H, *J* = 6.7 Hz, 3 x CH₃ *n*-Hex), 1.21-1.23 (m, 24

H, 12 x CH₂ *n*-Hex), 2.25 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 5.47 (dd, 1 H, *J* = 9.1, 1.7 Hz, H-5a), 5.62 (dd, 1 H, *J* = 16.0, 2.1 Hz, H-5b), 5.67 (s, 1 H, H-1), 6.88-7.04 (m, 9 H, H-3 y H-4 y 7 x Ar), 7.27 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.6 (3 x CH₂ *n*-Hex), 14.1 (3 x CH₃ *n*-Hex), 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 22.6 (3 x CH₂ *n*-Hex), 23.0 (3 x CH₂ *n*-Hex), 31.4 (3 x CH₂ *n*-Hex), 32.3 (3 x CH₂ *n*-Hex), 71.0 (C-1), 124.0 (C-5) 125.7 (2 x Ar), 126.4 (2 x Ar), 126.7 (Ar), 127.8 (2 x Ar), 129.3 (2 x Ar), 129.4 (C-4), 130.9 (C-3), 139.7 (Ar), 141.47 (Ar), 141.51 (Ar), 147.9 (C-2). IR (película): 2956, 2924, 2871, 1646, 1596, 1558, 1510, 1492, 1412, 1145, 783 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₃₆H₅₇O₂SSi [M+H]⁺ 581.3843, encontrado 581.3847.

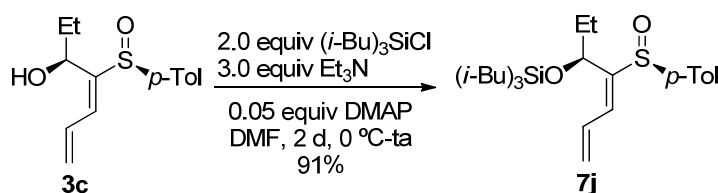
2.10.4.8. Síntesis de (+)-(3*S*,4*E*,*S*_S)-*tert*-Butildimetil-[4-(*p*-tolilsulfinil)hepta-4,6-dien-3-iloxi]silano, 7i.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxí sulfinil dieno **3c** (28 mg, 0.11 mmol) en DMF (1.1 mL), de Et₃N (62 µL, 45 mg, 0.45 mmol, 3.0 equiv), de DMAP (1 mg, 0.006 mmol, 0.05 equiv) y de TBSCl (34 mg, 0.22 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (10-70% EtOAc-hexano) se obtuvo **7i** (35 mg, 86%) como aceite amarillo.

Datos de **7i**: *R*_f 0.30 (50% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ +170.1 (*c* = 2.10). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ -0.11 (s, 3 H, CH₃ TBS), -0.05 (s, 3 H, CH₃ TBS), 0.69 (t, 3 H, *J* = 7.4 Hz, H-1), 0.85 (s, 9 H, *t*-Bu TBS), 0.89-0.97 (m, 1 H, H-2a), 1.24 (m, 1 H, H-2b), 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 4.38 (dd, 1 H, *J* = 8.5, 4.5 Hz, H-3), 5.37-5.39 (m, 1 H, H-7 *cis*), 5.48-5.52 (m, 1 H, H-7 *trans*), 6.83-6.88 (m, 2 H, H-5 y H-6), 7.23 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz, *p*-Tol), 7.51 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ -5.3 (CH₃ TBS), -5.1 (CH₃ TBS), 10.5 (C-1), 18.2 (C *t*-Bu), 21.4 (CH₃ *p*-Tol), 25.8 (3 x CH₃ *t*-Bu), 31.5 (C-2), 70.4 (C-3), 123.2 (C-7), 125.8 (2 x *p*-Tol), 129.7 (2 x *p*-Tol), 130.3 y 131.4 y 140.5 y 141.7 (C-5 y C-6 y 2 x *p*-Tol), 148.3 (C-4). IR (película): 2958, 2929, 2885, 2857, 1632, 1594, 1492, 1472, 1463, 1388, 1257, 1105, 1082, 1052, 1005, 924, 897, 837, 809, 778 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₂₀H₃₃O₂SSi [M+H]⁺ 365.1965, encontrado 365.1971.

2.10.4.9. Síntesis de (+)-(3*S*,4*E*,*S*_S)-Triisobutil [4-(*p*-tolilsulfinil)hepta-4,6-dien-3-iloxi]silano, 7j.



Datos de **7j**: R_f 0.34 (50% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} +195.1$ ($c = 2.41$). **^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz)** δ 0.47 (d, 6 H, $J = 6.8$ Hz, 3 x CH_2 *i*-Bu), 0.68 (t, 3 H, $J = 7.4$ Hz, H-1), 0.88 (d, 18 H, $J = 7.1$ Hz, 6 x CH_3 *i*-Bu), 1.06 (dq, 1 H, $J = 13.7, 7.4$ Hz, H-2a), 1.24 (dq, 1 H, $J = 14.6, 7.4$ Hz, H-2b), 1.71 (non, 3 H, $J = 6.6$ Hz, 3 x CH *i*-Bu), 2.37 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 4.40 (t, 1 H, $J = 6.4$ Hz, H-3), 5.38 (dd, 1 H, $J = 8.9, 1.3$ Hz, H-7 *cis*), 5.51 (dd, 1 H, $J = 16.2, 1.6$ Hz, H-7 *trans*), 6.82-6.90 (m, 1 H, H-6), 6.92 (d, 1 H, $J = 11.3$ Hz, H-5), 7.23 (d, 2 H, $J = 7.6$ Hz, *p*-Tol), 7.52 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol). **^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz)** δ 10.1 (C-7), 21.5 (CH_3 *p*-Tol), 24.0 (3 x CH_2 *i*-Bu), 25.3 (3 x CH *i*-Bu), 26.5 (6 x CH_3 *i*-Bu), 31.5 (C-2), 70.6 (C-3), 123.0 (C-7), 126.2 (2 x *p*-Tol), 129.8 (2 x *p*-Tol), 129.9 y 131.4 y 140.6 y 141.9 (C-5 y C-6 y 2 x *p*-Tol), 147.5 (C-4). **IR** (película): 2953, 2896, 2868, 1634, 1595, 1493, 1464, 1400, 1381, 1364, 1328, 1221, 1163, 1083, 1053, 1016, 924, 892, 833, 809, 775 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{O}_2\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.2904, encontrado 449.2898.

Reaction scheme for the synthesis of **6b** from **2a**:

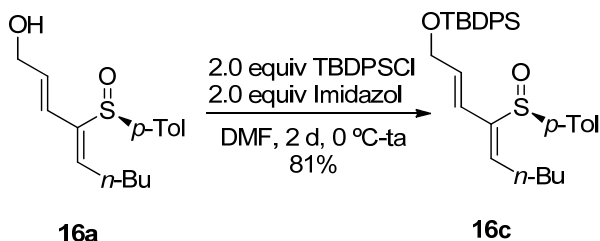
2a (a chiral allylic alcohol with a phenyl group, a p-toluenesulfonyl group, and a vinyl group) reacts with 2.0 equiv TIPSOTf and 3.0 equiv Et₃N in CH₂Cl₂ for 1 day at 0 °C to yield **6b** (a chiral allylic ether with a phenyl group, a p-toluenesulfonyl group, and a vinyl group) and **2a** (22% yield).

Yield: 56%

Datos de **6b**: R_f 0.40 (40% EtOAc-hexano). $[\alpha]^{20}_D +158.9$ ($c = 1.80$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 0.76-1.22 (m, 21 H, 3 x CH_3 TIPS + 3 x CH TIPS), 2.36 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 5.48 (dd, $J = 9.8, 1.9$ Hz, 1 H, H-5*cis*), 5.59 (dd, $J = 16.6, 1.9$ Hz, 1 H, H-5*trans*), 5.72 (s, 1 H, H-1), 6.99 (d, 1 H, $J = 11.3$ Hz, H-3), 7.04 (ddd, 1 H, $J = 16.5, 11.2, 9.9$ Hz, H-4), 7.16-7.25 (m, 7 H, *p*-Tol + Ph), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H, *p*-Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 12.2 (3 x CH TIPS), 17.8 (3 x CH_3 TIPS), 17.9 (3 x CH_3 TIPS), 21.4 (CH_3 *p*-Tol), 71.2 (C-1), 124.6 (C-5), 126.2 (2 x Ar), 126.4 (2 x Ar), 127.4 (Ar), 128.1 (2 x Ar), 129.7 (2 x Ar), 130.9 (C-3), 131.1 (C-4), 140.9 (Ar), 141.9 (Ar), 142.3 (Ar), 147.6 (C-2). IR (película): 3054, 2965, 2924, 2871, 1646, 1596, 1558, 1510, 1492, 1412.

1377, 1303, 1164, 1145, 1080, 802 cm^{-1} . **EM** (ES) m/z 931 $[2M+Na]^+$, 477 $[M+Na]^+$, 455 $[M+H]^+$ (100%).

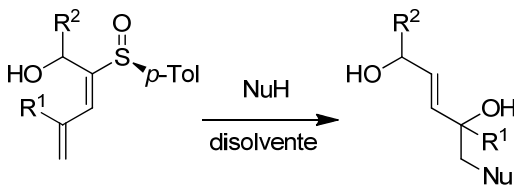
2.10.4.11. Síntesis de (–)-(2*E*,4*Z*,*S*₃)-*tert*-Butildifenil [4-(*p*-tolilsulfinil)nona-2,4-dien-1-ilo]silano, **16c**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxí sulfinil dieno **16a**^{12b} (30 mg, 0.108 mmol, 1.0 equiv) en DMF (0.9 mL), de imidazol (15 mg, 0.216 mmol, 2.0 equiv) y TBDPSCI (55 μL , 59 mg, 0.216 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (5-20% EtOAc-hexano) se obtuvo **16c** (45 mg, 81%) como aceite incoloro.

Datos de **16c**: R_f 0.20 (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ -95.5 ($c = 1.40$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.86 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, H-9), 0.88 (s, 9 H, 3 x CH_3 *t*-Bu), 1.29-1.37 (m, 2 H, H-8), 1.39-1.46 (m, 2 H, H-7), 2.27 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.46 (dq, 1 H, $J = 14.5, 7.3$ Hz, H-6a), 2.63 (dq, 1 H, $J = 14.9, 7.7$ Hz, H-6b), 4.03-4.05 (m, 2 H, H-1), 5.97 (dt, 1 H, $J = 15.6, 4.2$ Hz, H-2), 6.05-6.10 (m, 2 H, H-3 y H-5), 7.14-7.50 (m, 14 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz), **HSQC** δ 13.9 (C-9), 19.2 (C *t*-Bu), 21.3 (CH_3 *p*-Tol), 22.4 (C-8), 26.7 (3 x CH_3 *t*-Bu), 28.6 (C-6), 31.6 (C-7), 63.8 (C-1), 120.5 (C-3), 124.2 (2 x Ar), 127.58 (2 x Ar), 127.61 (2 x Ar), 129.56 (Ar), 129.59 (Ar), 129.7 (2 x Ar), 133.1 (Ar), 133.37 (C-2), 133.43 (Ar), 135.43 (2 x Ar), 135.44 (2 x Ar), 138.2 (C-5), 139.9 y 140.3 y 142.6 (C-4 y 2 x Ar). **IR** (película): 2956, 2924, 2871, 1646, 1596, 1558, 1510, 1492, 1412, 1377, 1303, 1145, 1080, 802, 784 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{SSi}$ $[M+H]^+$ 517.2597, encontrado 517.2623.

2.10.5. Procedimiento general para la síntesis de 5-amino-1,4-dioles.

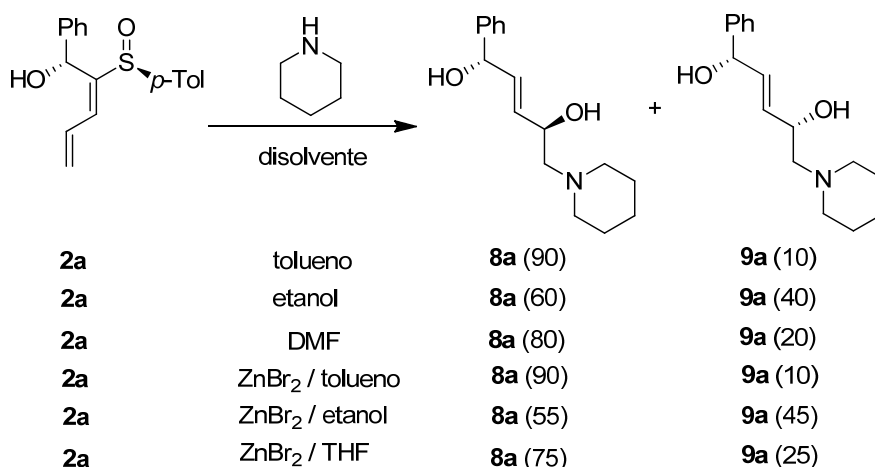


A una disolución de 1.0 equiv de α -hidroxí sulfinil dieno en tolueno, etanol o DMF, se adicionan 5.0 equiv de amina (NuH). La mezcla se agitó a 70 °C y se monitoriza por CCF hasta completarse. Entonces, se evapora el disolvente a presión reducida para rendir el correspondiente

¹² (b) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Martín-Ortega, M.; Priego, J.; Viso, A.; Rodríguez, A.; Fonseca, I. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4954-4966.

alcohol, que se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de disolventes.

2.10.5.1. Síntesis de (–)-(1*S*,2*E*,4*R*)-1-Fenil-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1,4-diol, **8a**, y (1*S*,2*E*,4*S*)-1-Fenil-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1,4-diol, **9a**.



A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2a** (45 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (75 μ L, 64 mg, 0.75 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ – 50% EtOH-CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla 90:10 de alcoholes **8a:9a** (37 mg, 97%) como aceite amarillo.

A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2a** (33 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (55 μ L, 48 mg, 0.55 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ – 50% EtOH-CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla 60:40 de alcoholes **8a:9a** (26 mg, 89%) como aceite amarillo.

A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2a** (15 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (25 μ L, 21 mg, 0.25 mmol, 5.0 equiv), en DMF siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ – 50% EtOH-CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla 80:20 de alcoholes **8a:9a** (10 mg, 72%) como aceite amarillo.

A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2a** (33 mg, 0.111 mmol, 1.0 equiv), ZnBr₂ (27 mg, 0.121 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (55 μ L, 48 mg, 0.555 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ – 50% EtOH-CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla 90:10 de alcoholes **8a:9a** (26 mg, 90%) como aceite amarillo.

A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2a** (36 mg, 0.121 mmol, 1.0 equiv), ZnBr₂ (25 mg, 0.111 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (60 μ L, 51 mg, 0.603 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ – 50% EtOH-CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla 55:45 de alcoholes **8a:9a** (28 mg, 89%) como aceite amarillo.

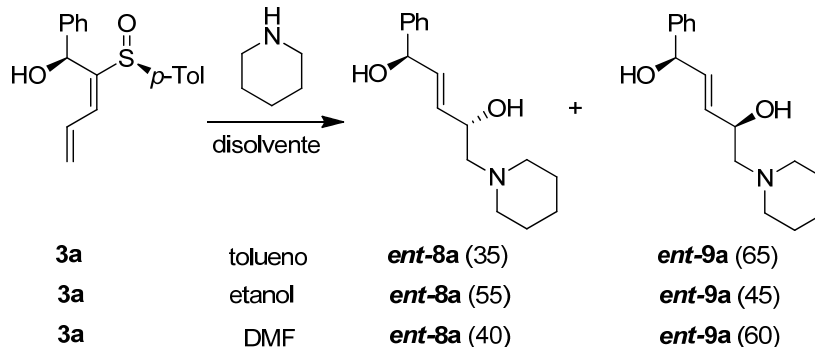
A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2a** (33 mg, 0.111 mmol, 1.0 equiv), ZnBr₂ (25 mg, 0.111 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (55 μ L, 48 mg, 0.555 mmol, 5.0 equiv), en THF siguiendo el

procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 50% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 75:25 de alcoholes **8a**:**9a** (25 mg, 86%) como aceite amarillo.

Datos de **8a** (de la mezcla): R_f 0.20 (50% EtOH- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20}$ –13.3 (c = 0.50). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 1.38-1.44 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 1.49-1.60 (m, 4 H, 2 x CH_2 piperidina), 2.23-2.32 (m, 3 H, H-5 + CH_2 piperidina), 2.34 (dd, 1 H, J = 12.4, 3.7 Hz, H-5), 2.57 (s ancho, 2 H, CH_2 piperidina), 4.15-4.18 (m, 1 H, H-4), 5.19 (d, 1 H, J = 6.1 Hz, H-1), 5.70 (ddd, 1 H, J = 15.5, 6.0, 1.2 Hz, H-3), 5.95 (ddd, 1 H, J = 15.4, 6.1, 1.2 Hz, H-2), 7.23-7.26 (m, 1 H, Ph), 7.30-7.35 (m, 4 H, Ph). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 24.2 (CH_2 piperidina), 26.0 (2 x CH_2 piperidina), 54.4 (2 x CH_2 piperidina), 64.3 (C-5), 66.6 (C-4), 74.3 (C1), 126.30 (2 x Ph), 127.6 (Ph), 128.46 (2 x Ph), 131.3 (C-3), 133.7 (C-2), 142.7 (Ph). IR (película): 3391, 2938, 1639, 1562, 1493, 1452, 1413, 1267, 1034, 973, 758, 736, 701 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262.1807, encontrado 262.1804.

Datos parciales de **9a** (de la mezcla): R_f 0.20 (50% EtOH- CH_2Cl_2). Las señales de RMN coinciden con las de **8a**, excepto para ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 5.67 (ddd, 1 H, J = 15.5, 6.0, 1.2 Hz, H-3), 5.94 (ddd, 1 H, J = 15.4, 6.1, 1.2 Hz, H-2). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 64.27 (C5), 66.7 (C-4), 74.4 (C-1), 127.57 (Ph), 128.4 (2 x Ph), 133.9 (C-2).

2.10.5.2. Síntesis de (1*R*,2*E*,4*S*)-1-Fenil-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1,4-diol, *ent*-**8a**, y (1*R*,2*E*,4*R*)-1-Fenil-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1,4-diol, *ent*-**9a**.



A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **3a** (22 mg, 0.074 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (36 μL , 31 mg, 0.37 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 50% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 35:65 de alcoholes **ent-8a**:**ent-9a** (15 mg, 78%) como aceite amarillo.

A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **3a** (19 mg, 0.064 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (32 μL , 27 mg, 0.32 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 50% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 55:45 de alcoholes **ent-8a**:**ent-9a** (15 mg, 90%) como aceite amarillo.

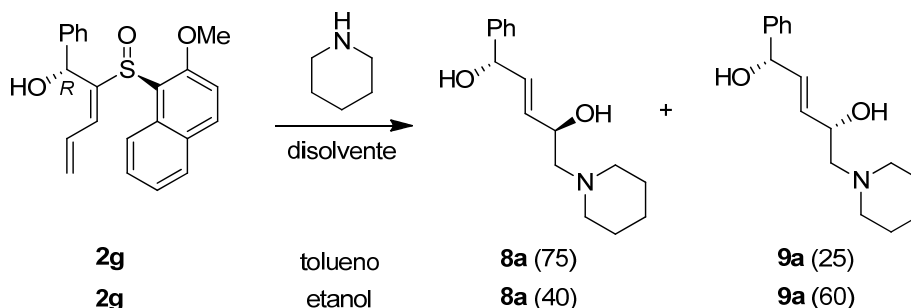
A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **3a** (18 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (30 μL , 26 mg, 0.30 mmol, 5.0 equiv), en DMF siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por

cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 50% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una mezcla 40:60 de alcoholes **ent-8a:ent-9a** (15 mg, 90%) como aceite amarillo.

Los datos espectroscópicos obtenidos para **ent-8a** fueron idénticos a **8a**.

Los datos espectroscópicos obtenidos para **ent-9a** fueron idénticos a **9a**.

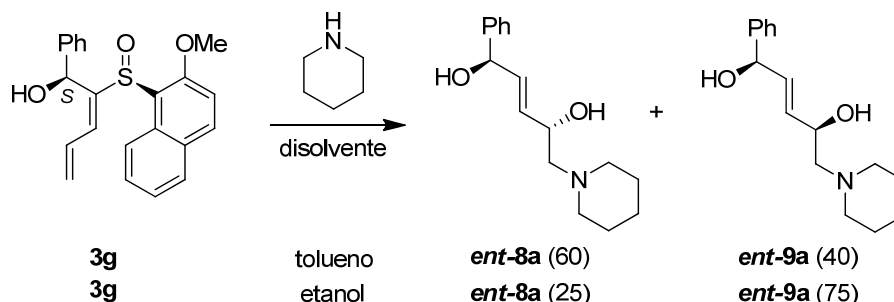
2.10.5.3. Síntesis de (–)-(1*S*,2*E*,4*R*)-1-Fenil-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1,4-diol, 8a, y (1*S*,2*E*,4*S*)-1-Fenil-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1,4-diol, 9a, a partir de (+)-(1*R*,2*E*,*R*_S)-2-[(2-Metoxinaftalen-1-il)sulfinil]-1-fenilpenta-2,4-dien-1-ol, 2g.



A partir del α-hidroxi sulfinil dieno **2g** (14 mg, 0.038 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (19 μL , 16 mg, 0.192 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 50% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una mezcla 75:25 de alcoholes **8a:9a** (9 mg, 90%) como aceite amarillo.

A partir del α-hidroxi sulfinil dieno **2g** (10 mg, 0.027 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (14 μL , 12 mg, 0.137 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 50% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una mezcla 40:60 de alcoholes **8a:9a** (6 mg, 89%) como aceite amarillo.

2.10.5.4. Síntesis de (1*R*,2*E*,4*S*)-1-Fenil-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1,4-diol, ent-8a, y (1*R*,2*E*,4*R*)-1-Fenil-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1,4-diol, ent-9a, a partir de (+)-(1*S*,2*E*,*R*_S)-2-[(2-Metoxinaftalen-1-il)sulfinil]-1-fenilpenta-2,4-dien-1-ol, 3g.

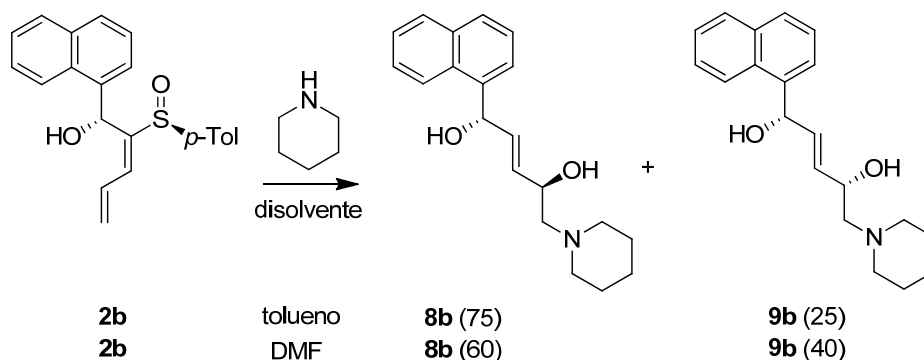


A partir del α-hidroxi sulfinil dieno **3g** (24 mg, 0.066 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (33 μL , 28 mg, 0.329 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación

por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 50% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una mezcla 60:40 de alcoholes **ent-8a:ent-9a** (15 mg, 92%) como aceite amarillo.

A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **3g** (13 mg, 0.036 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (18 μL , 15 mg, 0.178 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 50% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una mezcla 25:75 de alcoholes **ent-8a:ent-9a** (9 mg, 95%) como aceite amarillo.

2.10.5.5. Síntesis de (1*S*,2*E*,4*R*)-1-Naftil-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1,4-diol, **8b**, y (1*S*,2*E*,4*S*)-1-Naftil-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1,4-diol, **9b**.



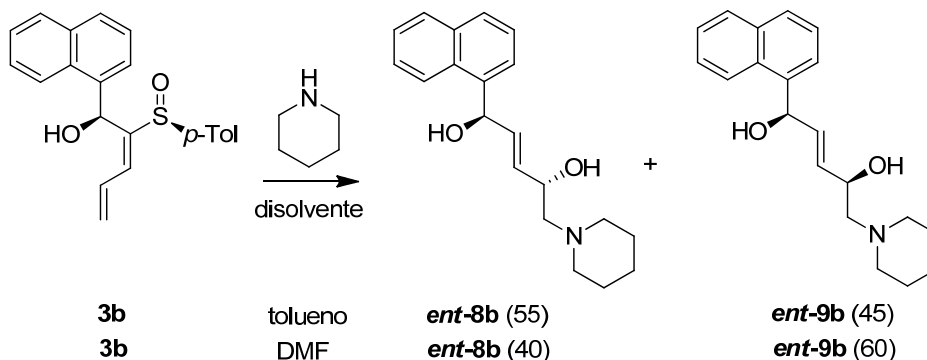
A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2b** (15 mg, 0.043 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (22 μL , 18 mg, 0.22 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 50% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una mezcla 75:25 de alcoholes **8b:9b** (13 mg, 97%) como aceite amarillo.

A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2b** (13 mg, 0.037 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (18 μL , 16 mg, 0.19 mmol, 5.0 equiv), en DMF siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 50% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una mezcla 60:40 de alcoholes **8b:9b** (10 mg, 87%) como aceite amarillo.

Datos de **8b** (de la mezcla): R_f 0.25 (50% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), **COSY** δ 1.42-1.45 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 1.58-1.62 (m, 4 H, 2 x CH_2 piperidina), 2.34-2.42 (m, 4 H, H-5 y CH_2 piperidina), 2.64 (br s, 2 H, CH_2 piperidina), 4.26-4.30 (m, 1 H, H-4), 5.81 (ddd, 1 H, J = 15.5, 5.9, 1.4 Hz, H-3), 5.95 (d, 1 H, J = 5.6 Hz, H-1), 6.19 (ddd, 1 H, J = 15.5, 5.5, 1.3 Hz, H-2), 7.43-7.51 (m, 3 H, Naft), 7.60 (d, 1 H, J = 7.3 Hz, Naft), 7.77 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, Naft), 7.85 (d, 1 H, J = 7.7 Hz, Naft), 8.14 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, Naft). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), **HSQC** δ 23.8 (CH_2 piperidina), 25.5 (2 x CH_2 piperidina), 54.6 (2 x CH_2 piperidina), 64.21 (C-5), 66.57 (C-4), 71.4 (C1), 123.8 (Naft), 123.9 (Naft), 125.4 (Naft), 125.6 (Naft), 126.08 (Naft), 128.4 (Naft), 128.8 (Naft), 130.7 (C-3), 131.4 (Naft), 133.2 (C-2), 133.9 (Naft), 138.2 (Naft). **IR** (película): 3391, 2939, 2852, 2808, 1646, 1510, 1265, 1162, 1096, 1041, 802, 779, 736 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.1964, encontrado 312.1966.

Datos parciales de **9b** (de la mezcla): R_f 0.25 (50% EtOH-CH₂Cl₂). Las señales de RMN coinciden con las de **8b**, excepto para ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 5.80 (ddd, 1 H, J = 15.5, 6.3, 1.4 Hz, H-3), 5.94 (d, 1 H, J = 5.9 Hz, H-1), 6.18 (ddd, 1 H, J = 15.4, 7.0, 1.2 Hz, H-2), 7.61 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, Naft). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 64.19 (C-5), 66.64 (C-4), 71.5 (C1), 124.0 (Naft), 126.06 (Naft), 131.6 (Naft), 133.4 (C-2), 138.1 (Naft).

2.10.5.6. Síntesis de (1*R*,2*E*,4*S*)-1-Naftil-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1,4-diol, *ent*-**8b**, y (1*R*,2*E*,4*R*)-1-Naftil-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1,4-diol, *ent*-**9b**.



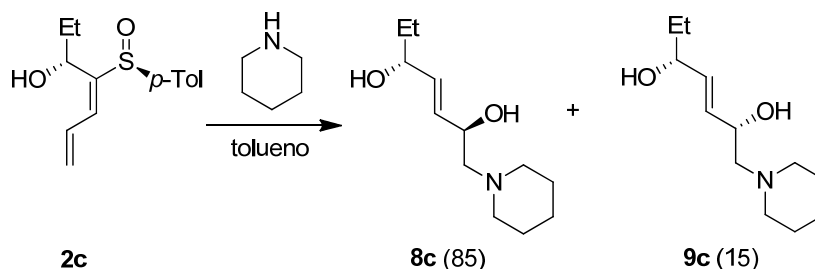
A partir del α-hidroxi sulfinil dieno **3b** (25 mg, 0.072 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (35 μL, 31 mg, 0.36 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ – 50% EtOH-CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla 55:45 de alcoholes *ent*-**8b**:*ent*-**9b** (21 mg, 94%) como aceite amarillo.

A partir del α-hidroxi sulfinil dieno **3b** (12 mg, 0.034 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (17 μL, 15 mg, 0.17 mmol, 5.0 equiv), en DMF siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ – 50% EtOH-CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla 40:60 de alcoholes *ent*-**8b**:*ent*-**9b** (9 mg, 85%) como aceite amarillo.

Los datos espectroscópicos obtenidos para *ent*-**8b** fueron idénticos a **8b**.

Los datos espectroscópicos obtenidos para *ent*-**9b** fueron idénticos a **9b**.

2.10.5.7. Síntesis de (2*R*,3*E*,5*R*)-1-(Piperidin-1-il)hept-3-eno-2,5-diol, **8c**, y (2*R*,3*E*,5*S*)-1-(Piperidin-1-il)hept-3-eno-2,5-diol, **9c**.



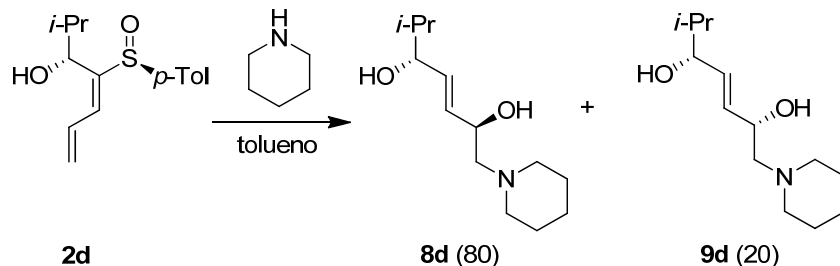
A partir del α-hidroxi sulfinil dieno **2c** (7 mg, 0.028 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (14 μL, 12 mg, 0.14 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación

por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 20% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una mezcla 85:15 de alcoholes **8c:9c** (5.6 mg, 95%) como aceite amarillo.

Datos de **8c** (de la mezcla): R_f 0.11 (20% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), **COSY** δ 0.91 (t, 3 H, $J = 7.4$ Hz, H-7), 1.40-1.48 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 1.54 (quint, 2 H, $J = 14.9$, 13.9, 7.4 Hz, H-6), 1.55-1.64 (m, 4 H, 2 x CH_2 piperidina), 2.31 (dd, 1 H, $J = 12.4$, 10.3 Hz, H-1), 2.37 (dd, 1 H, $J = 12.4$, 3.7 Hz, H-1), 2.39 (s ancho, 2 H, CH_2 piperidina), 2.64 (s ancho, 2 H, CH_2 piperidina), 4.01 (q, 1 H, $J = 12.6$, 6.3 Hz, H-5), 4.19 (quint, 1 H, $J = 13.3$, 9.5, 6.0 Hz, H-2), 5.60 (ddd, 1 H, $J = 15.5$, 6.1, 1.1 Hz, H-3), 5.78 (ddd, 1 H, $J = 15.5$, 6.3, 1.2 Hz, H-4). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), **HSQC** δ 9.7 (C-7), 24.0 (CH_2 piperidina), 25.8 (2 x CH_2 piperidina), 30.0 (C-6), 54.5 (2 x CH_2 piperidina), 64.38 (C-1), 66.6 (C-2), 73.6 (C-5), 130.9 (C-3), 134.5 (C-4). **IR** (película): 3375, 2925, 2856, 2820, 1645, 1454, 1429, 1305, 1276, 1142, 1119, 1032, 1013, 980, 960 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 214.1807, encontrado 214.1809.

Datos parciales de **9** (de la mezcla): R_f 0.11 (20% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$). Las señales de RMN coinciden con las de **8c**, excepto para $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), **COSY** δ 5.58 (ddd, 1 H, $J = 15.5$, 6.5, 1.3 Hz, H-3), 5.77 (ddd, 1 H, $J = 15.5$, 6.7, 1.2 Hz, H-4). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), **HSQC** δ 64.4 (C-1), 66.7 (C-2), 73.8 (C-5), 134.6 (C-4).

2.10.5.8. Síntesis de (2*R*,3*E*,5*R*)-6-Metil-1-(piperidin-1-il)hept-3-eno-2,5-diol, **8d**, y (2*S*,3*E*,5*R*)-6-Metil-1-(piperidin-1-il)hept-3-eno-2,5-diol, **9d**.



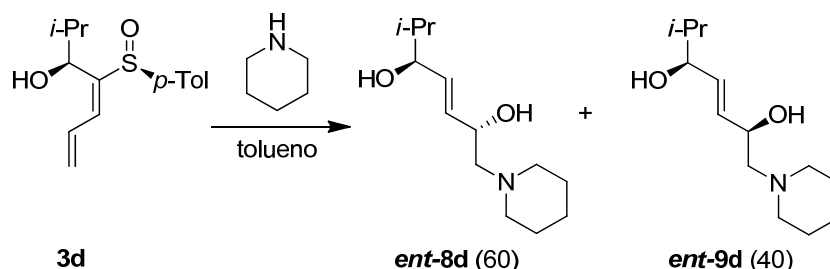
A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2d** (35 mg, 0.132 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (65 μL , 56 mg, 0.662 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 50% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una mezcla 80:20 de alcoholes **8d:9d** (28 mg, 93%) como aceite amarillo.

Datos de **8d** (de la mezcla): R_f 0.11 (20% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), **COSY** δ 0.87 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH_3 *i*-Pr), 0.90 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH_3 *i*-Pr), 1.43-1.45 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 1.56-1.65 (m, 4 H, 2 x CH_2 piperidina), 1.70 (sept, 1 H, $J = 6.7$ Hz, CH *i*-Pr), 2.33 (dd, 1 H, $J = 10.3$, 3.0 Hz, H-1a), 2.38 (dd, 1 H, $J = 12.4$, 3.7 Hz, H-1b), 2.41 (s ancho, 2 H, CH_2 piperidina), 2.65 (s ancho, 2 H, CH_2 piperidina), 3.86 (t, 1 H, $J = 6.1$ Hz, H-5), 4.21 (quint, 1 H, $J = 5.0$ Hz, H-2), 5.59 (ddd, 1 H, $J = 15.5$, 6.0, 1.0 Hz, H-3), 5.78 (ddd, 1 H, $J = 15.6$, 6.4, 0.9 Hz, H-4). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), **HSQC** δ 17.8 (CH_3 *i*-Pr), 18.3 (CH_3 *i*-Pr), 24.0 (CH_2 piperidina), 25.68 (2 x CH_2 piperidina), 33.7 (CH *i*-Pr), 54.5 (2 x CH_2 piperidina), 64.4 (C-1), 66.7 (C-2), 77.1 (C-5),

131.6 (C-3), 133.07 (C-2). IR (película): 3391, 2937, 2863, 2807, 1645, 1469, 1456, 1440, 1384, 1323, 1276, 1156, 1021, 993, 974, 884, 862 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 228.1958, encontrado 228.1962.

Datos parciales de **9d** (de la mezcla): R_f 0.11 (20% EtOH- CH_2Cl_2). Las señales de RMN coinciden con las de **8d**, excepto para ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.85 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, CH_3 *i*-Pr), 3.82 (t, 1 H, J = 6.5 Hz, H-5), 5.56 (dd, 1 H, J = 15.5, 6.1 Hz, H-3), 5.76 (dd, 1 H, J = 15.5, 4.5 Hz, H-4). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 25.71 (2 x CH_2 piperidina), 33.6 (CH *i*-Pr), 66.8 (C-2), 77.4 (C-5), 131.8 (C-3), 133.13 (C-2).

2.10.5.9. Síntesis de (2*S*,3*E*,5*S*)-6-Metil-1-(piperidin-1-il)hept-3-eno-2,5-diol, *ent*-8d, y (2*R*,3*E*,5*S*)-6-Metil-1-(piperidin-1-il)hept-3-eno-2,5-diol, *ent*-9d.

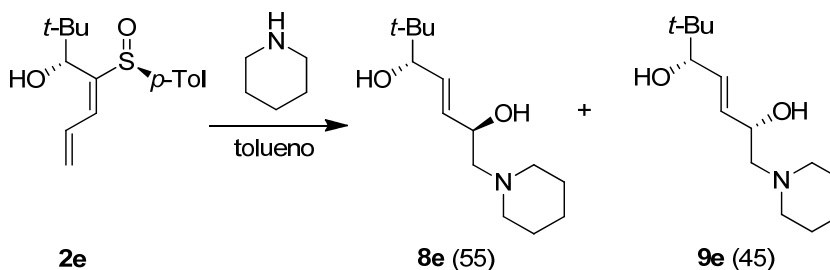


A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **3d** (48 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (90 μL , 77 mg, 0.91 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 50% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 60:40 de alcoholes ***ent*-8d**:***ent*-9d** (38 mg, 92%) como aceite amarillo.

Los datos espectroscópicos obtenidos para ***ent*-8d** fueron idénticos a **8d**.

Los datos espectroscópicos obtenidos para ***ent*-9d** fueron idénticos a **9d**.

2.10.5.10. Síntesis de (2*R*,3*E*,5*R*)-6,6-Dimetil-1-(piperidin-1-il)hept-3-eno-2,5-diol, **8e**, y (2*S*,3*E*,5*R*)-6,6-Dimetil-1-(piperidin-1-il)hept-3-eno-2,5-diol **9e**.

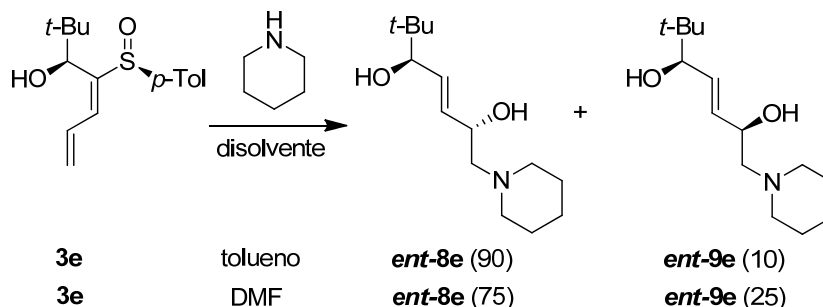


A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2e** (7 mg, 0.025 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (12 μL , 11 mg, 0.13 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 50% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 55:45 de alcoholes **8e**:**9e** (5.5 mg, 90%) como aceite amarillo.

Los datos espectroscópicos obtenidos para **8e** fueron idénticos a ***ent*-8e**.

Los datos espectroscópicos obtenidos para **9e** fueron idénticos a **ent-9e**.

2.10.5.11. Síntesis de (+)-(2*S*,3*E*,5*S*)-6,6-Dimetil-1-(piperidin-1-il)hept-3-eno-2,5-diol, **ent-8e, y (2*R*,3*E*,5*S*)-6,6-Dimetil-1-(piperidin-1-il)hept-3-eno-2,5-diol, **ent-9e**.**



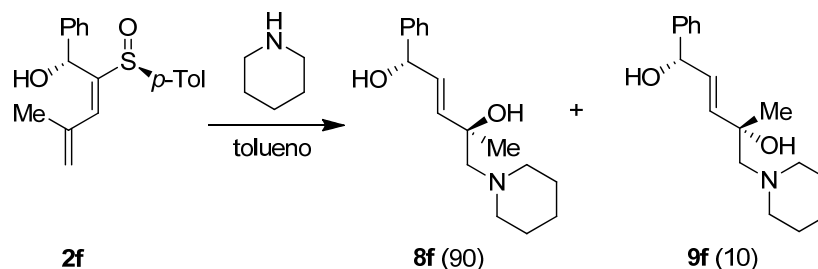
A partir del α-hidroxi sulfinil dieno **3e** (19 mg, 0.068 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (34 μL, 29 mg, 0.34 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ – 20% EtOH-CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla 90:10 de alcoholes **ent-8e:ent-9e** (15 mg, 91%) como aceite amarillo.

A partir del α-hidroxi sulfinil dieno **3e** (15 mg, 0.054 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (27 μL, 23 mg, 0.27 mmol, 5.0 equiv), en DMF siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ – 20% EtOH-CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla 75:25 de alcoholes **ent-8e:ent-9e** (10 mg, 77%) como aceite amarillo.

Datos de **ent-8e** (de la mezcla): *R_f* 0.17 (20% EtOH-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} +41.4$ (*c* = 0.53). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 0.89 (s, 9 H, 3 x CH₃ *t*-Bu), 1.41-1.47 (m, 2 H, CH₂ piperidina), 1.56-1.67 (m, 4 H, 2 x CH₂ piperidina), 2.33 (dd, 1 H, *J* = 12.2, 10.3 Hz, H-1a), 2.39 (dd, 1 H, *J* = 12.5, 3.7 Hz, H-1b), 2.41 (s ancho, 2 H, CH₂ piperidina), 2.66 (s ancho, 2 H, CH₂ piperidina), 3.75 (d, 1 H, *J* = 6.7 Hz, H-5), 4.21-4.24 (m, 1 H, H-2), 5.60 (ddd, 1 H, *J* = 15.5, 6.0, 0.8 Hz, H-3), 5.85 (ddd, 1 H, *J* = 15.3, 6.6, 0.9 Hz, H-4). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 24.0 (CH₂ piperidina), 25.67 (3 x CH₃ *t*-Bu), 25.71 (2 x CH₂ piperidina), 34.9 (C *t*-Bu), 54.6 (2 x CH₂ piperidina), 64.5 (C-1), 66.80 (C-2), 80.1 (C-5), 131.7 (C-3), 132.3 (C-4). IR (película): 3401, 2940, 2866, 2807, 1644, 1465, 1456, 1440, 1390, 1363, 1303, 1276, 1156, 1105, 1040, 999, 994, 976, 883, 862, 785, 737 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₁₄H₂₈NO₂ [M+H]⁺ 242.2115, encontrado 242.2114.

Datos parciales de **ent-9e** (de la mezcla): *R_f* 0.17 (20% EtOH-CH₂Cl₂). Las señales de RMN coinciden con las de **ent-8e**, excepto para ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 3.73 (d, 1 H, *J* = 7.2 Hz, H-5), 5.57 (ddd, 1 H, *J* = 12.9, 6.0, 0.8 Hz, H-3), 5.82 (ddd, 1 H, *J* = 14.0, 6.8, 1.1 Hz, H-4). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 25.69 (3 x CH₃ *t*-Bu), 34.8 (C *t*-Bu), 66.83 (C-2), 80.3 (C-5), 132.6 (C-4).

2.10.5.12. Síntesis de (–)-(1*S*,2*E*,4*R*)-4-Metil-1-fenil-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1,4-diol, **8f, y (1*S*,2*E*,4*S*)-4-Metil-1-fenil-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1,4-diol, **9f**.**

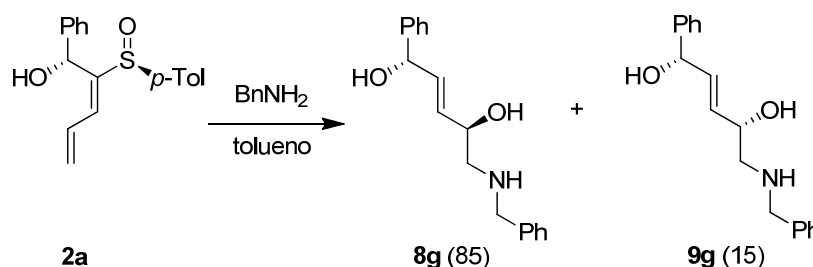


A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2f** (26 mg, 0.083 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (41 μ L, 35 mg, 0.42 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 20% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 90:10 de alcoholes **8f**:**9f** (17 mg, 72%) como aceite amarillo.

Datos de **8f** (de la mezcla): R_f 0.15 (20% EtOH- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20}$ –14.4 (c = 0.10). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 1.24 (3 H, s, CH_3), 1.41 (s ancho, 2 H, CH_2 piperidina), 1.58 (m, 4 H, 2 x CH_2 piperidina), 2.54 (d, 1 H, J = 13.2 Hz, H-5), 2.60 (d, 1 H, J = 13.2 Hz, H-5), 2.63 (s ancho, 2 H, CH_2 piperidina), 2.71 (s ancho, 2 H, CH_2 piperidina), 3.24 (s ancho, 2 H, OH), 5.22 (d, 1 H, J = 6.4 Hz, H-1), 5.80 (dd, 1 H, J = 15.5, 1.1 Hz, H-3), 5.94 (ddd, 1 H, J = 15.5, 6.3 Hz, H-2), 7.22-7.26 (m, 1 H, Ph), 7.29-7.36 (m, 4 H, Ph). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 23.1 (CH_2 piperidina), 24.7 (2 x CH_2 piperidina), 27.6 (CH_3), 56.2 (2 x CH_2 piperidina), 67.5 (C-5), 70.5 (C-4), 74.5 (C-1), 126.19 (2 x Ph), 127.53 (Ph), 128.5 (2 x Ph), 130.8 (C-3), 136.8 (C-2), 142.9 (Ph). IR (película): 3400, 3027, 2934, 1641, 1492, 1452, 1375, 1309, 1256, 1156, 1103, 1068, 1037, 999, 973, 859, 760, 700 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276.1964, encontrado 276.1958.

Datos parciales de **9f** (de la mezcla): R_f 0.20 (20% EtOH- CH_2Cl_2). Las señales de RMN coinciden con las de **8f**, excepto para $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 5.86 (dd, 1 H, J = 15.5, 1.1 Hz, H-3), 5.96 (dd, 1 H, J = 15.5, 6.3 Hz, H-2). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 126.17 (2 x Ph), 127.49 (Ph).

2.10.5.13. Síntesis de (–)-(1*S*,2*E*,4*R*)-5-(Bencilamino)-1-fenilpent-2-eno-1,4-diol, **8g, y (1*S*,2*E*,4*S*)-5-(Bencilamino)-1-fenilpent-2-eno-1,4-diol, **9g**.**



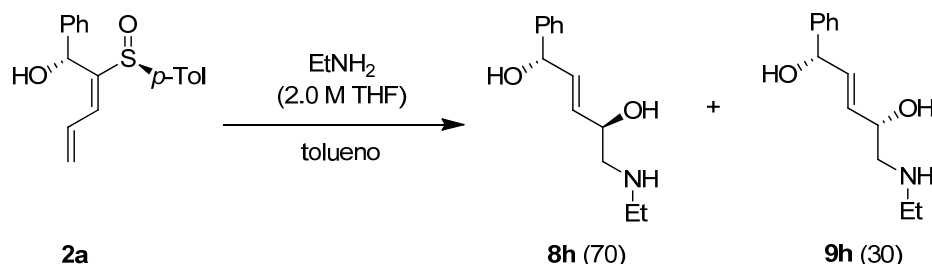
A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2a** (249 mg, 0.83 mmol, 1.0 equiv) y bencilamina (0.41 mL, 353 mg, 4.15 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras

purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 50% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una mezcla 85:15 de alcoholes **8g:9g** (213 mg, 90%) como aceite amarillo.

Datos de **8g** (de la mezcla): R_f 0.15 (50% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$). $[\alpha]_D^{20}$ –12.1 ($c = 1.25$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 2.56 (dd, 1 H, $J = 12.1$, 8.3 Hz, H-5), 2.72 (dd, 1 H, $J = 12.1$, 3.8 Hz, H-5), 3.04 (s ancho, 2 H, OH), 3.74 (sistema AB, 2 H, $J = 13.3$ Hz, CH_2 Bn), 4.17–4.22 (m, 1 H, H-4), 5.13 (d, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-1), 5.70 (ddd, 1 H, $J = 15.7$, 5.7, 1.2 Hz, H-3), 5.924 (ddd, 1 H, $J = 15.5$, 6.1, 1.3 Hz, H-2), 7.22–7.32 (m, 10 H, Ph). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 53.24 (CH_2 Bn), 54.0 (C-5), 69.46 (C-4), 74.0 (C-1), 126.3 (2 x Ar), 127.53 (Ar), 128.3 (2 x Ar), 128.4 (2 x Ar), 128.50 (2 x Ar), 128.54 (Ar), 131.1 (C-3), 134.0 (C-2), 138.84 (Ar), 142.8 (Ar). IR (película): 3352, 3062, 3029, 2850, 1557, 1494, 1454, 1412, 1097, 1067, 1028, 1011, 973, 750, 699 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.1651, encontrado 284.1640.

Datos parciales de **9g** (de la mezcla): R_f 0.15 (50% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$). Las señales de RMN coinciden con las de **8g**, excepto para $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 2.57 (dd, 1 H, $J = 12.1$, 8.2 Hz, H-5), 2.69 (dd, 1 H, $J = 10.8$, 3.8 Hz, H-5), 5.12 (d, 1 H, $J = 5.8$ Hz, H-1), 5.68 (ddd, 1 H, $J = 15.5$, 5.5, 1.1 Hz, H-3), 5.918 (ddd, 1 H, $J = 15.5$, 6.6, 1.4 Hz, H-2). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 53.22 (CH_2 Bn), 69.53 (C-4), 74.1 (C-1), 126.2 (2 x Ar), 127.50 (Ar), 131.3 (C-3), 134.2 (C-2), 138.80 (Ar), 142.2 (Ar).

2.10.5.14. Síntesis de (1S,2E,4R)-5-(Etilamino)-1-fenilpent-2-eno-1,4-diol, **8h**, y (1S,2E,4S)-5-(Etilamino)-1-fenilpent-2-eno-1,4-diol, **9h**.



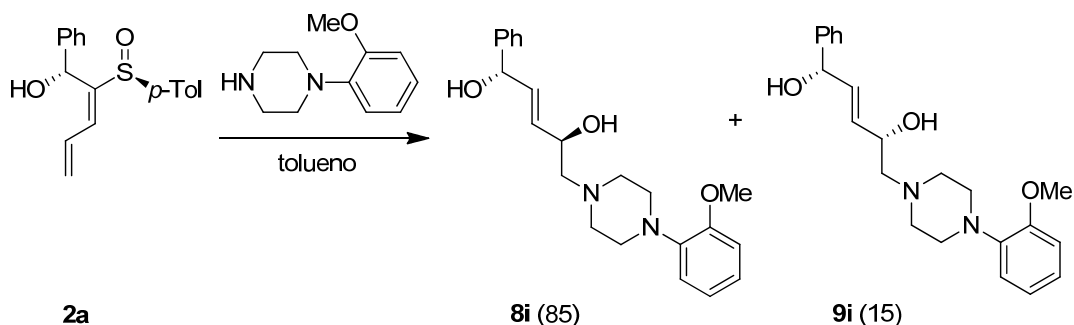
A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2a** (30 mg, 0.101 mmol, 1.0 equiv) y etilamina como disolución 2.0 M en THF (25 μL , 0.503 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 60% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una mezcla 70:30 de alcoholes **8h:9h** (20 mg, 90%) como aceite amarillo.

Datos de **8h** (de la mezcla): R_f 0.20 (50% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.14 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH_3 Et), 2.63–2.84 (m, 4 H, H-5 y CH_2 Et), 3.21 (s ancho, 3 H, 2 x OH y NH), 4.29–4.32 (m, 1 H, H-4), 5.20 (d, 1 H, $J = 6.2$ Hz, H-1), 5.77 (ddd, 1 H, $J = 15.5$, 5.7, 1.2 Hz, H-3), 5.99 (ddd, 1 H, $J = 15.5$, 6.4, 1.2 Hz, H-2), 7.27–7.35 (m, 5 H, Ph). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 14.0 (CH_3 Et), 43.6 (CH_2 Et), 54.0 (C-5), 68.8 (C-4), 74.2 (C-1), 126.3 (2 x Ar), 127.7 (Ar), 128.5 (2 x Ar), 130.8 y 134.2 (C-2 y C-3), 142.6 (Ar). IR (película): 3346, 3061, 3029, 2926, 2855, 1731, 1652,

1493, 1452, 1379, 1264, 973, 762, 701 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 222.1494, encontrado 222.1487.

Datos parciales de **9h** (de la mezcla): R_f 0.20 (50% EtOH- CH_2Cl_2). Las señales de RMN coinciden con las de **8h**, excepto para ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1.15 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3 Et), 6.00 (ddd, 1 H, $J = 15.5, 6.3, 1.2$ Hz, H-2). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ 130.9 y 134.3 (C-2 y C-3).

2.10.5.15. Síntesis de (1*S*,2*E*,4*R*)-1-fenil-5-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]pent-2-eno-1,4-diol, **8i**, y (1*S*,2*E*,4*S*)-1-fenil-5-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]pent-2-eno-1,4-diol, **9i**.

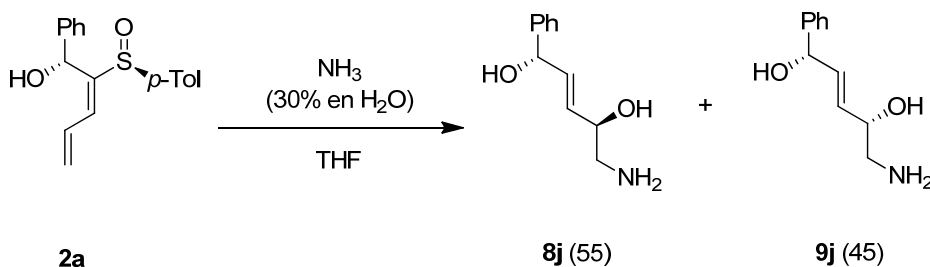


A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2a** (35 mg, 0.117 mmol, 1.0 equiv) y 1-(2-metoxifenil)piperazina (67 mg, 0.351 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 50% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 85:15 de alcoholes **8i:9i** (40 mg, 93%) como aceite amarillo.

Datos de **8i** (de la mezcla): R_f 0.20 (30% EtOH- CH_2Cl_2). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 2.43 (dd, 1 H, $J = 12.4, 10.3$ Hz, H-5a), 2.48 (dd, 1 H, $J = 12.4, 3.6$ Hz, H-5b), 2.61 (s ancho, 2 H, CH_2 piperazina), 2.85-2.87 (m, 2 H, CH_2 piperazina), 3.07 (s ancho, 4 H, 2 x CH_2 piperazina), 3.84 (s, 3 H, OMe), 4.22-4.27 (m, 1 H, H-4), 5.22 (d, 1 H, $J = 6.0$ Hz, H-1), 5.74 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 5.9, 1.2$ Hz, H-3), 6.00 (ddd, 1 H, $J = 15.5, 6.1, 1.2$ Hz, H-2), 6.85 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz, Ar), 6.90-6.91 (m, 2 H, Ar), 6.97-7.00 (m, 1 H, Ar), 7.25-7.28 (m, 1 H, Ar), 7.32-7.36 (m, 4 H, Ar). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 50.9 (2 x CH_2 piperazina), 53.5 (2 x CH_2 piperazina), 55.6 (OMe), 64.0 (C-5), 66.9 (C-4), 74.6 (C-1), 111.4 (Ar), 118.5 (Ar), 121.2 (Ar), 123.3 (Ar), 126.6 (2 x Ar), 128.0 (Ar), 128.8 (2 x Ar), 131.2 (C-3), 134.2 (C-2), 141.3 (Ar), 142.9 (Ar), 152.4 (Ar). IR (película): 3392, 3061, 2942, 2883, 2831, 1648, 1595, 1501, 1453, 1302, 1267, 1242, 1182, 1141, 1117, 1028, 1009, 973, 926, 750, 701 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369.2178, encontrado 369.2178.

Datos parciales de **9i** (de la mezcla): R_f 0.20 (30% EtOH- CH_2Cl_2). Las señales de RMN coinciden con las de **8i**, excepto para ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 5.72 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 6.0, 1.3$ Hz, H-3). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 126.5 (2 x Ar), 127.9 (Ar), 131.4 (C-3), 134.4 (C-2).

2.10.5.16. Síntesis de (1*S*,2*E*,4*R*)-5-Amino-1-fenilpent-2-eno-1,4-diol, **8j**, y (1*S*,2*E*,4*S*)-5-Amino-1-fenilpent-2-eno-1,4-diol, **9j**.

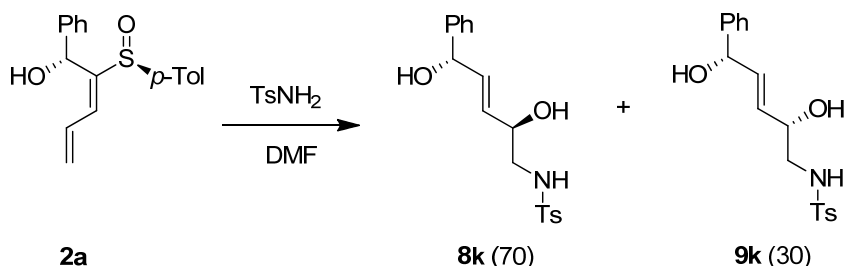


A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2a** (24 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv) y amoníaco como disolución al 30% en agua (25 μ L, 23 mg, 0.40 mmol, 5.0 equiv), en THF siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 60% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 55:45 de alcoholes **8j:9j** (10 mg, 65%) como aceite amarillo.

Datos de **8j** (de la mezcla): R_f 0.20 (50% EtOH- CH_2Cl_2). ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz), COSY δ 2.74 (dd, 1 H, $J = 12.8, 8.0$ Hz, H-5a), 2.87 (dd, 1 H, $J = 12.9, 2.3$ Hz, H-5b), 4.22-4.23 (m, 1 H, H-4), 5.20 (d, 2 H, $J = 6.2$ Hz, H-1), 5.77 (dd, 1 H, $J = 15.5, 5.9$ Hz, H-3), 6.01 (ddd, 1 H, $J = 15.5, 6.3, 1.2$ Hz, H-2), 7.25-7.28 (m, 1 H, Ph), 7.33-7.40 (m, 4 H, Ph). ^{13}C RMN (CD_3OD , 125 MHz), HSQC δ 45.8 (C-5), 70.3 (C-4), 73.9 (C-1), 126.3 (2 x Ar), 127.3 (Ar), 128.2 (2 x Ar), 130.1 (C-3), 135.1 (C-2), 143.5 (Ar). IR (película): 3356, 2960, 2922, 2851, 1659, 1629, 1563, 1411, 1260, 1091, 1019, 799, 761, 700 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 194.1181, encontrado 194.1174.

Datos parciales de **9j** (de la mezcla): R_f 0.20 (50% EtOH- CH_2Cl_2). Las señales de RMN coinciden con las de **8j**, excepto para ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz), COSY δ 6.00 (ddd, 1 H, $J = 15.5, 5.6, 0.6$ Hz, H-2). ^{13}C RMN (CD_3OD , 125 MHz), HSQC δ 70.1 (C-4), 135.0 (C-2).

2.10.5.17. Síntesis de (1*S*,2*E*,4*R*)-1-Fenil-5-(tosilamino)pent-2-eno-1,4-diol, **8k**, y (1*S*,2*E*,4*S*)-1-Fenil-5-(tosilamino)pent-2-eno-1,4-diol, **9k**.

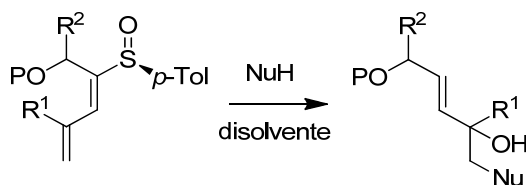


A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2a** (30 mg, 0.101 mmol, 1.0 equiv) y *p*-toluensulfonamida (52 mg, 0.302 mmol, 5.0 equiv), en DMF siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (20-60% EtOAc-hexano) se obtuvo una mezcla 70:30 de alcoholes **8k:9k** (30 mg, 86%) como aceite amarillo.

Datos de **8k** (de la mezcla): R_f 0.30 (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), **COSY** δ 2.39 (s, 3 H, CH_3 Ts), 2.52 (s ancho, 1 H, OH), 2.59 (s ancho, 1 H, OH), 2.84-2.90 (m, 1 H, H-5a), 3.06-3.11 (m, 1 H, H-5b), 4.20-4.24 (m, 1 H, H-4), 5.13-5.18 (m, 2 H, H-1 y NH), 5.71 (ddd, 1 H, $J = 15.5, 5.9, 1.3$ Hz, H-3), 5.92 (ddd, 1 H, $J = 15.5, 6.1, 1.3$ Hz, H-2), 7.24-7.33 (m, 7 H, Ar), 7.70 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ts). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), **HSQC** δ 21.5 (CH_3 Ts), 48.3 (C-5), 70.4 (C-4), 74.2 (C-1), 126.26 (2 x Ar), 127.1 (2 x Ar), 127.9 (Ar), 128.6 (2 x Ar), 129.77 (2 x Ar), 129.82 (C-3), 135.04 (C-2), 136.7 (Ar), 142.3 (Ar), 143.6 (Ar). **IR** (película): 3467, 3062, 2985, 2925, 1669, 1626, 1599, 1495, 1450, 1404, 1326, 1266, 1158, 1093, 973, 815, 734, 702, 664 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 370.1083, encontrado 370.1088.

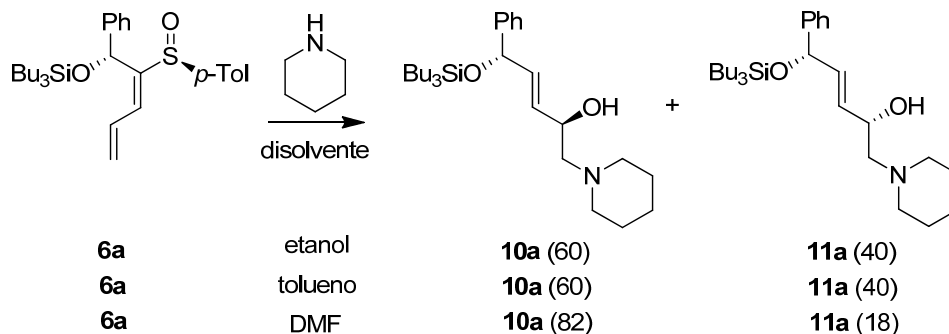
Datos parciales de **9k** (de la mezcla): R_f 0.30 (50% EtOAc-hexano). Las señales de RMN coinciden con las de **8k**, excepto para $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), **COSY** δ 5.72 (ddd, 1 H, $J = 15.5, 5.9, 1.4$ Hz, H-3), 5.91 (ddd, 1 H, $J = 15.5, 5.8, 1.3$ Hz, H-2). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), **HSQC** δ 74.1 (C-1), 126.31 (2 x Ar), 129.6 (2 x Ar), 135.02 (C-2).

2.10.6. Procedimiento general para la síntesis de 5-amino-1-sililoxi-4-alcoholes.



A una disolución de 1.0 equiv de α -sililoxi sulfinil dieno en etanol, tolueno o DMF, se adicionan 5.0 equiv de amina (NuH). La mezcla se agitó a 70 $^\circ\text{C}$ y se monitoriza por CCF hasta completarse. Entonces, se evapora el disolvente a presión reducida para rendir el correspondiente alcohol, que se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de disolventes.

2.10.6.1. Síntesis de (2*R*,3*E*,5*S*)-5-Fenil-1-(piperidin-1-il)-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-2-ol, **10a**, y (2*R*,3*E*,5*R*)-5-Fenil-1-(piperidin-1-il)-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-2-ol, **11a**.



A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **6a** (40 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (45 μL , 38 mg, 0.45 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (5 d) y tras purificación por

cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 10% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 60:40 de alcoholes **10a:11a** (28 mg, 88%) como aceite amarillo.

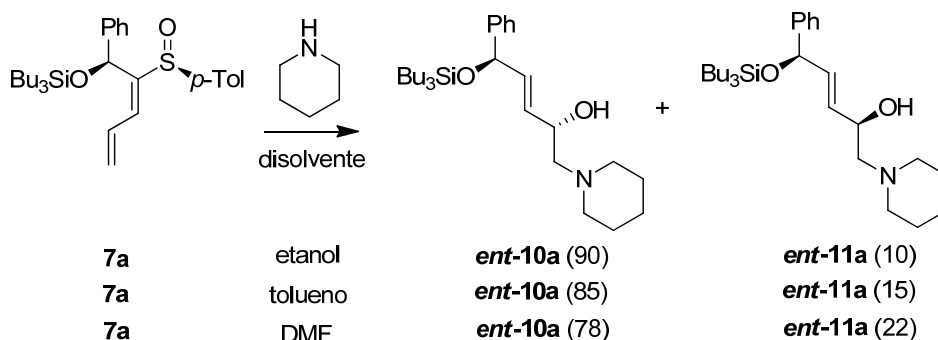
A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **6a** (23 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (23 μL , 20 mg, 0.23 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (5 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 10% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 60:40 de alcoholes **10a:11a** (20 mg, 93%) como aceite amarillo.

A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **6a** (14 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (14 μL , 12 mg, 0.14 mmol, 5.0 equiv), en DMF siguiendo el procedimiento general (5 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 10% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 82:18 de alcoholes **10a:11a** (12 mg, 91%) como aceite amarillo.

Los datos espectroscópicos obtenidos para **10a** fueron idénticos a **ent-10a**.

Los datos espectroscópicos obtenidos para **11a** fueron idénticos a **ent-11a**.

2.10.6.2. Síntesis de (+)-(2*S*,3*E*,5*R*)-5-Fenil-1-(piperidin-1-il)-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-2-ol, **ent-10a**, y (2*R*,3*E*,5*R*)-5-Fenil-1-(piperidin-1-il)-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-2-ol, **ent-11a**.



A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **7a** (40 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (45 μL , 38 mg, 0.45 mmol, 3.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (5 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 10% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 90:10 de alcoholes **ent-10a:ent-11a** (29 mg, 92%) como aceite amarillo.

A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **7a** (26 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (26 μL , 22 mg, 0.26 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (5 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 10% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 85:15 de alcoholes **ent-10a:ent-11a** (22 mg, 92%) como aceite amarillo.

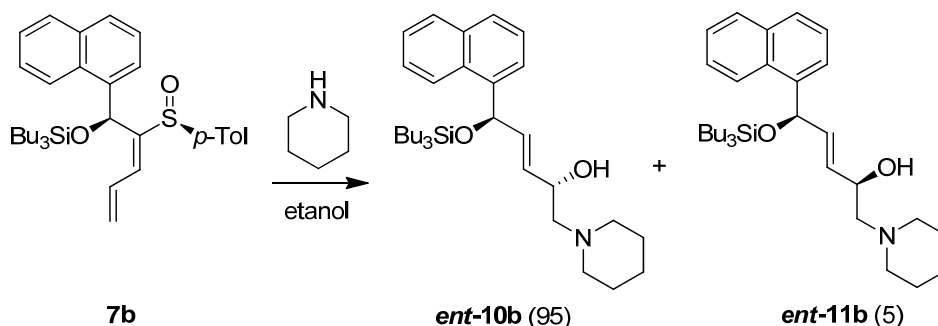
A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **7a** (20 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (20 μL , 18 mg, 0.20 mmol, 5.0 equiv), en DMF siguiendo el procedimiento general (5 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 10% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 78:22 de alcoholes **ent-10a:ent-11a** (17 mg, 92%) como aceite amarillo.

Datos de **ent-10a** (de la mezcla): R_f 0.29 (5% EtOH- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20}$ +22.6 (c = 0.27). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.51-0.58 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu), 0.82 (t, 9 H, J = 6.8 Hz, 3 x CH_3

n-Bu), 1.19-1.28 (m, 12 H, 6 x CH₂ *n*-Bu), 1.39-1.45 (m, 2 H, CH₂ piperidina), 1.51-1.62 (m, 4 H, 2 x CH₂ piperidina), 2.25-2.35 (m, 4 H, CH₂ piperidina + 2 H-1), 2.59 (m, 2 H, CH₂ piperidina), 4.15 (m, 1 H, H-2), 5.13 (d, 1 H, *J* = 6.1 Hz H-5), 5.61 (ddd, 1 H, *J* = 15.3, 6.1, 1.1 Hz, H-3), 5.81 (ddd, 1 H, *J* = 15.4, 6.1, 1.0 Hz, H-4), 7.18-7.21 (m, 1 H, Ph), 7.26-7.31 (m, 4 H, Ph). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 13.7 (3 x CH₂ *n*-Bu), 13.8 (3 x CH₃ *n*-Bu), 24.1 (CH₂ piperidina), 25.4 (3 x CH₂ *n*-Bu), 25.9 (2 x CH₂ piperidina), 26.6 (3 x CH₂ *n*-Bu), 54.5 (2 x CH₂ piperidina), 64.4 (C-1), 66.7 (C-2), 74.8 (C-5), 126.1 (2 x Ph), 127.0 (Ph), 128.1 (2 x Ph), 129.7 (C-3), 135.2 (C-4), 143.8 (Ph). IR (película): 3420, 2958, 2925, 2856, 2802, 1670, 1492, 1454, 1407, 1377, 1261, 1190, 1080, 1026, 963, 887, 797, 698 cm⁻¹. MS (ES) *m/z* 460 [M+H]⁺ (100%).

Datos parciales de **ent-11a** (de la mezcla): *R_f* 0.29 (5% EtOH-CH₂Cl₂). Las señales de RMN coinciden con las de **ent-10a**, excepto para ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 5.59 (ddd, 1 H, *J* = 15.3, 6.1, 1.1 Hz, H-3), 5.83 (ddd, 1 H, *J* = 15.4, 6.1, 1.0 Hz, H-4). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 126.2 (2 x Ph), 129.5 (C-3).

2.10.6.3. Síntesis de (+)-(2*S*,3*E*,5*R*)-5-(1-Naftil)-1-(piperidin-1-il)-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-2-ol, **ent-10b**, y (2*R*,3*E*,5*R*)-5-(1-Naftil)-1-(piperidin-1-il)-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-2-ol, **ent-11b**.



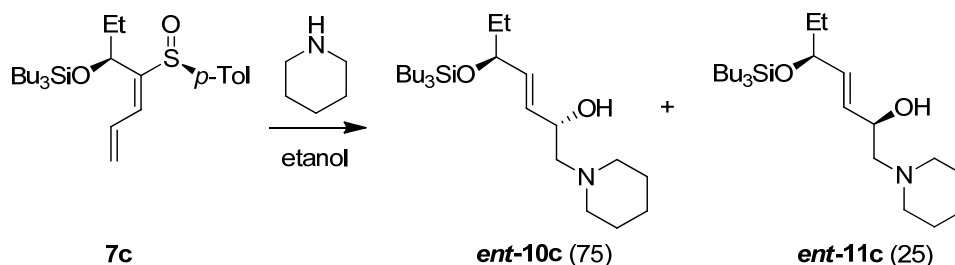
A partir del α-sililoxi sulfinil dieno **7b** (10 mg, 0.02 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (9 μL, 8 mg, 0.09 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ – 10% EtOH-CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla 95:5 de alcoholes **ent-10b:ent-11b** (8 mg, 90%) como aceite amarillo.

Datos de **ent-10b** (de la mezcla): *R_f* 0.25 (5% EtOH-CH₂Cl₂). [α]_D²⁰ +58.0 (*c* = 0.39). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 0.47-0.59 (m, 6 H, 3 x CH₂ *n*-Bu), 0.77 (t, 9 H, *J* = 6.8 Hz, 3 x CH₃ *n*-Bu), 1.15-1.24 (m, 12 H, 6 x CH₂ *n*-Bu), 1.37-1.42 (m, 2 H, CH₂ piperidina), 1.48-1.54 (m, 4 H, 2 x CH₂ piperidina), 2.14-2.30 (m, 4 H, CH₂ piperidina + 2 H-1), 2.54 (m, 2 H, CH₂ piperidina), 4.11 (m, 1 H, H-2), 5.69 (ddd, 1 H, *J* = 15.4, 6.0, 1.5 Hz, H-3), 5.81 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz, H-5), 6.01 (ddd, 1 H, *J* = 15.4, 5.2, 1.2 Hz, H-4), 7.40-7.46 (m, 3 H, Naft), 7.57 (d, 1 H, *J* = 6.8 Hz, Naft), 7.72 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, Naft), 7.80-7.83 (m, 1 H, Naft), 8.14-8.17 (m, 1 H, Naft). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 13.70 (3 x CH₂ *n*-Bu), 13.73 (3 x CH₃ *n*-Bu), 24.2 (2 x CH₂ piperidina), 25.4 (3 x CH₂ *n*-Bu), 26.0 (CH₂ piperidina), 26.6 (3 x CH₂ *n*-Bu), 54.5 (2 x CH₂ piperidina), 64.3 (C-1), 66.7 (C-2), 72.9 (C-5), 124.1 (Naft), 124.2 (Naft), 125.3 (Naft), 125.4 (Naft), 125.5 (Naft), 127.8 (Naft), 128.6 (Naft), 129.9

(C-3), 130.3 (Naft), 133.8 (Naft), 134.4 (C-4), 139.4 (Naft). **IR** (película): 3049, 2955, 2924, 2856, 1667, 1596, 1509, 1456, 1408, 1376, 1340, 1297, 1261, 1194, 1078, 966, 889, 777 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510.3767, encontrado 510.3766.

Datos parciales de **ent-11b** (de la mezcla): R_f 0.25 (5% EtOH- CH_2Cl_2). Las señales de RMN coinciden con las de **ent-10b**, excepto para ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 5.64 (ddd, 1 H, J = 14.9, 5.4, 1.5 Hz, H-3), 6.02 (ddd, 1 H, J = 15.3, 6.4, 1.2 Hz, H-4).

2.10.6.4. Síntesis de (2S,3E,5S)-1-(Piperidin-1-il)-5-(tributilsililo)hept-3-en-2-ol, **ent-10c**, y (2R,3E,5S)-1-(Piperidin-1-il)-5-(tributilsililo)hept-3-en-2-ol, **ent-11c**.

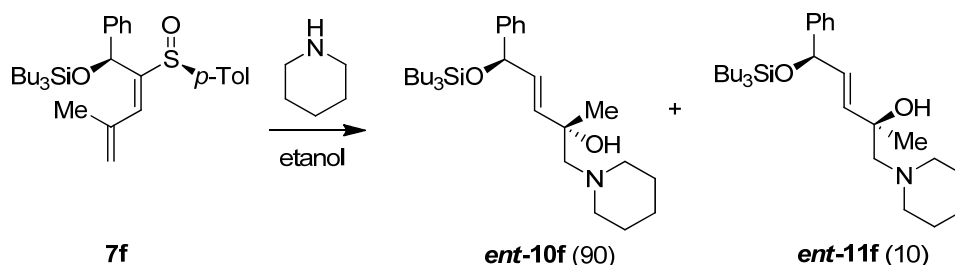


A partir del α -sililo sulfínico dieno **7c** (14 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (15 μL , 13 mg, 0.16 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 20% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 75:25 de alcoholes **ent-10c:ent-11c** (11 mg, 91%) como aceite amarillo.

Datos de **ent-10c** (de la mezcla): R_f 0.30 (10% EtOH- CH_2Cl_2). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.53-0.57 (m, 6 H, 3 x CH_2 n -Bu), 0.83-0.88 (m, 12 H, 3 H-7 + 3 x CH_3 n -Bu), 1.25-1.34 (m, 12 H, 6 x CH_2 n -Bu), 1.41-1.51 (m, 6 H, 2 H-6 + 2 x CH_2 piperidina), 1.58 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 2.25-2.39 (m, 4 H, CH_2 piperidina + 2 H-1), 2.61 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 3.99 (q, 1 H, J = 6.3 Hz, H-2), 4.14 (m, 1 H, H-5), 5.46 (ddd, 1 H, J = 15.4, 6.2, 1.0 Hz H-3), 5.68 (ddd, 1 H, J = 15.5, 6.6, 0.9 Hz, H-4). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 9.7 (C-7), 13.8 (3 x CH_2 n -Bu), 13.88 (3 x CH_3 n -Bu), 24.2 (2 x CH_2 piperidina), 25.5 (3 x CH_2 n -Bu), 26.0 (CH_2 piperidina), 26.7 (3 x CH_2 n -Bu), 29.7 (C-6), 54.5 (2 x CH_2 piperidina), 64.7 (C-1), 66.7 (C-2), 74.0 (C-5), 130.0 (C-3), 134.7 (C-4). **IR** (película): 3428, 2954, 2924, 2854, 1644, 1457, 1408, 1376, 1194, 1155, 1112, 1079, 1043, 967, 885, 758, 726 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.3611, encontrado 412.3680.

Datos parciales de **ent-11c** (de la mezcla): R_f 0.30 (10% EtOH- CH_2Cl_2). Las señales de RMN coinciden con las de **ent-10c**, excepto para ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 5.49 (ddd, 1 H, J = 15.4, 6.2, 1.0 Hz H-3), 5.69 (ddd, 1 H, J = 15.5, 6.6, 0.9 Hz, H-4).

2.10.6.5. Síntesis de (+)-(2*S*,3*E*,5*R*)-5-Fenil-2-metil-1-(piperidin-1-il)-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-2-ol, *ent*-10f, y (2*R*,3*E*,5*R*)-5-Fenil-2-metil-1-(piperidin-1-il)-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-2-ol, *ent*-11f.

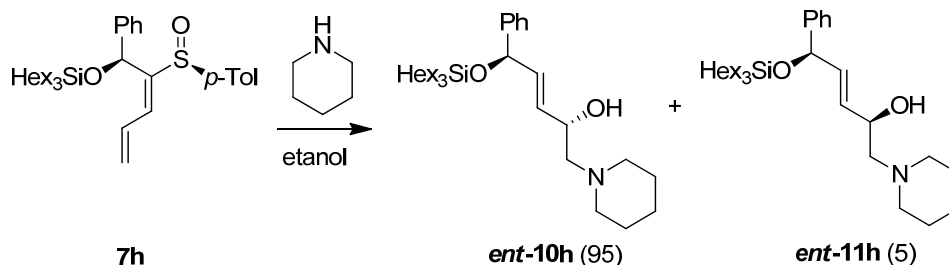


A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **7f** (95 mg, 0.186 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (92 μ L, 79 mg, 0.93 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d), y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 10% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 90:10 de alcoholes ***ent*-10f:*ent*-11f** (72 mg, 81%). Una segunda purificación cromatográfica (CH_2Cl_2 – 90% EtOAc- CH_2Cl_2) de la mezcla anterior permitió la obtención de ***ent*-10f** puro (15 mg) como aceite amarillo.

Datos de ***ent*-10f**: R_f 0.21 (75% EtOAc- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} +20.2$ ($c = 0.09$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.53-0.57 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu), 0.83 (t, 9 H, $J = 7.0$ Hz, 3 x CH_3 *n*-Bu), 1.56 (s, 3 H, CH_3), 1.21-1.30 (m, 12 H, 6 x CH_2 *n*-Bu), 1.30-1.35 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 1.36-1.42 (m, 4 H, 2 x CH_2 piperidina), 2.24 (d, 1 H, $J = 13.1$ Hz, H-1), 2.33 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 2.36 (d, 1 H, $J = 13.1$ Hz, H-1), 2.51 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 5.12 (dd, 1 H, $J = 6.6, 0.8$ Hz, H-5), 5.60 (dd, 1 H, $J = 15.3, 1.0$ Hz, H-3), 5.78 (dd, 1 H, $J = 15.4, 6.6$ Hz, H-4), 7.16-7.19 (m, 1 H, Ph), 7.23-7.28 (m, 4 H, Ph). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 13.8 (3 x CH_2 *n*-Bu), 13.9 (3 x CH_3 *n*-Bu), 23.8 (2 x CH_2 piperidina), 25.4 (3 x CH_2 *n*-Bu), 26.2 (CH_2 piperidina), 26.6 (3 x CH_2 *n*-Bu), 26.7 (CH_3), 56.4 (2 x CH_2 piperidina), 68.4 (C-1), 70.2 (C-2), 75.3 (C-5), 126.0 (2 x Ph), 126.8 (Ph), 128.0 (2 x Ph), 131.1 (C-3), 136.5 (C-4), 144.3 (Ph). IR (película): 3420, 2958, 2925, 2856, 2802, 1670, 1492, 1454, 1407, 1377, 1261, 1190, 1080, 1026, 963, 887, 797, 698 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474.3767, encontrado 474.3786.

Datos parciales de ***ent*-11f** (de la mezcla): R_f 0.23 (75% EtOAc- CH_2Cl_2). Las señales de RMN coinciden con las de ***ent*-10f**, excepto para $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 5.15 (d, 1 H, $J = 4.7$ Hz H-5), 5.69 (d, 1 H, $J = 15.8$ Hz, H-3).

2.10.6.6. Síntesis de (+)-(2*S*,3*E*,5*R*)-5-Fenil-1-(piperidin-1-il)-5-(trihexilsililoxi)pent-3-en-2-ol, *ent*-10*h*, y (2*R*,3*E*,5*R*)-5-Fenil-1-(piperidin-1-il)-5-(trihexilsililoxi)pent-3-en-2-ol, *ent*-11*h*.

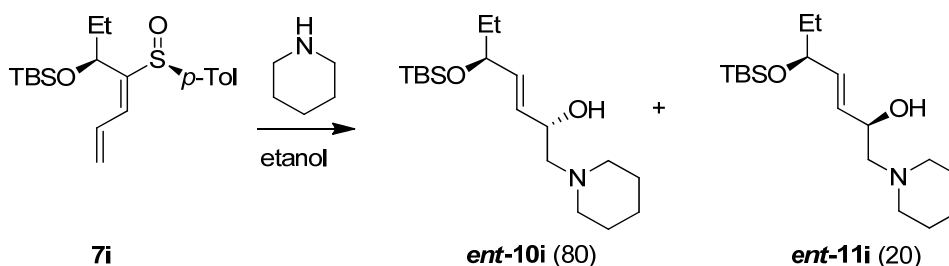


A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **7h** (24 mg, 0.085 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (42 μ L, 36 mg, 0.43 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 10% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 95:5 de alcoholes ***ent*-10*h***:***ent*-11*h*** (41 mg, 90%) como aceite incoloro.

Datos de ***ent*-10*h*** (de la mezcla): R_f 0.33 (10% MeOH-EtOAc). $[\alpha]_D^{20} +45.8$ ($c = 1.05$). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.51-0.56 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Hex), 0.85 (t, 9 H, $J = 6.9$ Hz, 3 x CH_3 *n*-Hex), 1.18-1.26 (m, 24 H, 12 x CH_2 *n*-Hex), 1.39-1.43 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 1.51-1.56 (m, 4 H, 2 x CH_2 piperidina), 2.23-2.33 (m, 4 H, 2 x CH_2 piperidina + H-1), 2.57 (s ancho, 2 H, CH_2 piperidina), 4.12 (quint, 1 H, $J = 4.4$ Hz, H-2), 5.12 (d, 1 H, $J = 6.2$ Hz, H-5), 5.60 (ddd, 1 H, $J = 15.3, 6.3, 1.2$ Hz, H-3), 5.80 (ddd, 1 H, $J = 15.3, 6.2, 1.1$ Hz, H-4), 7.17-7.21 (m, 1 H, Ph), 7.25-7.31 (m, 4 H, Ph). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 14.1 (3 x CH_3 *n*-Hex), 14.2 (3 x CH_2 *n*-Hex), 22.6 (3 x CH_2 *n*-Hex), 23.1 (3 x CH_2 *n*-Hex), 24.2 (CH_2 piperidina), 26.1 (2 x CH_2 piperidina), 31.5 (3 x CH_2 *n*-Hex), 33.3 (3 x CH_2 *n*-Hex), 54.5 (2 x CH_2 piperidina), 64.4 (C-1), 66.7 (C-2), 74.8 (C-5), 126.1 (2 x Ph), 127.0 (Ph), 128.1 (2 x Ph), 129.8 (C-3), 135.2 (C-4), 143.8 (Ph). IR (película): 3420, 2959, 2925, 2857, 1455, 1411, 1261, 1194, 1080, 1026, 887, 797, 699 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 544.4544, encontrado 544.4544.

Datos parciales de ***ent*-11*h*** (de la mezcla): R_f 0.33 (10% MeOH-EtOAc). Las señales de RMN coinciden con las de ***ent*-10*h***, excepto para ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 5.58 (ddd, 1 H, $J = 15.3, 6.8, 1.3$ Hz, H-3), 5.82 (ddd, 1 H, $J = 15.3, 5.7, 1.2$ Hz, H-4).

2.10.6.7. Síntesis de (2*S*,3*E*,5*S*)-5-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-1-(piperidin-1-il)hept-3-en-2-ol, *ent*-10*i*, y (2*R*,3*E*,5*S*)-5-(*terc*-Butildimetilsililoxi)-1-(piperidin-1-il)hept-3-en-2-ol, *ent*-11*i*.

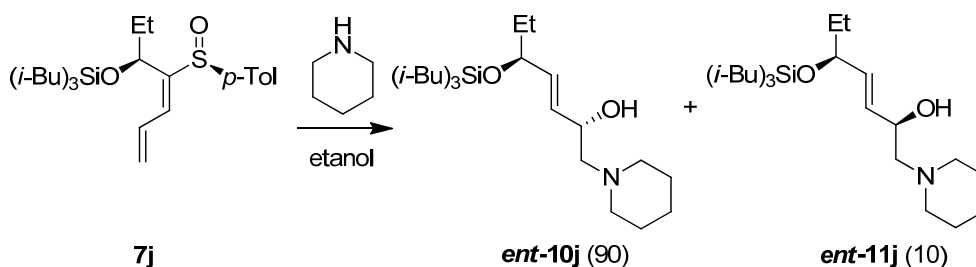


A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **7i** (21 mg, 0.058 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (28 μ L, 25 mg, 0.288 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 10% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 80:20 de alcoholes **ent-10i:ent-11i** (17 mg, 90%) como aceite incoloro.

Datos de **ent-10i** (de la mezcla): R_f 0.30 (10% EtOH- CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.00 (s, 3 H, Me TBS), 0.02 (s, 3 H, Me TBS), 0.84 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, H-7), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu TBS), 1.44-1.50 (m, 4 H, CH_2 piperidina y H-6), 1.59-1.63 (m, 4 H, 2 x CH_2 piperidina), 2.30-2.37 (m, 2 H, H-1), 2.43 (s ancho, 2 H, CH_2 piperidina), 2.66 (s ancho, 2 H, CH_2 piperidina), 3.51 (s ancho, 1 H, OH), 4.02 (q, 1 H, J = 6.0 Hz, H-2), 4.19 (q, 1 H, J = 5.8 Hz, H-5), 5.48 (ddd, 1 H, J = 15.4, 6.2, 1.2 Hz, H-3), 5.69 (ddd, 1 H, J = 15.5, 6.1, 1.2 Hz, H-4). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ –4.76 (Me TBS), –4.25 (Me TBS), 9.57 (C-7), 18.3 (C *t*-Bu), 24.0 (2 x CH_2 piperidina), 25.6 (CH_2 piperidina), 25.9 (3 x Me *t*-Bu), 30.9 (C-6), 54.5 (2 x CH_2 piperidina), 64.4 (C-1), 66.8 (C-2), 74.1 (C-5), 129.6 (C-3), 135.2 (C-4). IR (película): 3419, 3089, 2957, 2924, 2872, 2858, 1595, 1493, 1464, 1410, 1377, 1342, 1297, 1263, 1196, 1106, 1082, 1054, 1016, 964, 924, 890, 808 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.2666, encontrado 328.2673.

Datos parciales de **ent-11i** (de la mezcla): R_f 0.30 (10% EtOH- CH_2Cl_2). Las señales de RMN coinciden con las de **ent-10i**, excepto para $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.83 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, H-7), 5.49 (ddd, 1 H, J = 15.3, 6.1, 1.2 Hz, H-3), 5.70 (ddd, 1 H, J = 15.5, 5.8, 1.2 Hz, H-4). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ –4.80 (Me TBS), –4.29 (Me TBS), 9.63 (C-7), 64.5 (C-1), 66.7 (C-2), 129.4 (C-3), 135.0 (C-4).

2.10.6.8. Síntesis de (2*S*,3*E*,5*S*)-1-(Piperidin-1-il)-5-(triisobutilsililoxi)hept-3-en-2-ol, **ent-10j**, y (2*R*,3*E*,5*S*)-1-(Piperidin-1-il)-5-(triisobutilsililoxi)hept-3-en-2-ol, **ent-11j**.



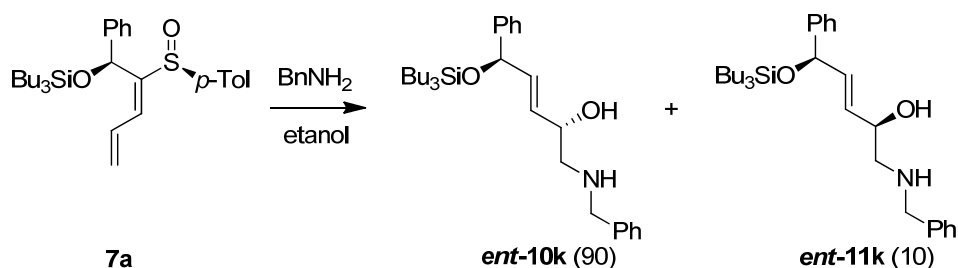
A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **7j** (38 mg, 0.085 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (42 μ L, 36 mg, 0.423 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 10% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 90:10 de alcoholes **ent-10j:ent-11j** (31 mg, 90%) como aceite incoloro.

Datos de **ent-10j** (de la mezcla): R_f 0.30 (10% EtOH- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20}$ +11.9 (c = 0.84). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.57 (d, 6 H, J = 6.9 Hz, 3 x CH_2 *i*-Bu), 0.82 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, H-7), 0.92 (d, 18 H, J = 6.6 Hz, 6 x CH_3 *i*-Bu), 1.42-1.58 (m, 8 H, 2 x CH_2 piperidina y H-6), 1.80 (sept, 3 H, J = 6.7 Hz, 3 x CH *i*-Bu), 2.21-2.32 (m, 4 H, CH_2 piperidina y H-1), 2.59 (s ancho, 2 H, CH_2 piperidina),

4.03 (q, 1 H, $J = 6.3$ Hz, H-2), 4.10-4.14 (m, 1 H, H-5), 5.44 (ddd, 1 H, $J = 15.5, 6.4, 0.8$ Hz, H-3), 5.65 (ddd, 1 H, $J = 15.5, 7.0, 1.0$ Hz, H-4). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ 9.3 (C-7), 24.2 (3 x CH_2 *i*-Bu), 26.06 (3 x CH *i*-Bu), 26.10 (CH_2 piperidina), 26.5 (3 x CH_3 *i*-Bu), 26.6 (3 x CH_3 *i*-Bu), 31.0 (C-6), 54.5 (2 x CH_2 piperidina), 64.5 (C-1), 67.0 (C-2), 74.3 (C-5), 130.4 (C-3), 135.2 (C-4). IR (película): 3435, 2955, 2863, 2808, 1643, 1465, 1402, 1380, 1364, 1324, 1275, 1219, 1087, 1041, 971, 881, 832, 808, 775 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.3605, encontrado 412.3609.

Datos parciales de **ent-11j** (de la mezcla): R_f 0.30 (10% EtOH- CH_2Cl_2). Las señales de RMN coinciden con las de **ent-10j**, excepto para ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 5.47 (ddd, 1 H, $J = 14.6, 6.0, 1.0$ Hz, H-3), 5.66 (ddd, 1 H, $J = 15.5, 5.6, 1.2$ Hz, H-4). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ 64.7 (C-1), 66.8 (C-2), 74.1 (C-5), 130.1 (C-3), 134.7 (C-4).

2.10.6.9. Síntesis de (2*S*,3*E*,5*R*)-1-(Bencilamino)-5-fenil-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-2-ol, **ent-10k**, y (2*R*,3*E*,5*R*)-1-(Bencilamino)-5-fenil-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-2-ol, **ent-11k**.



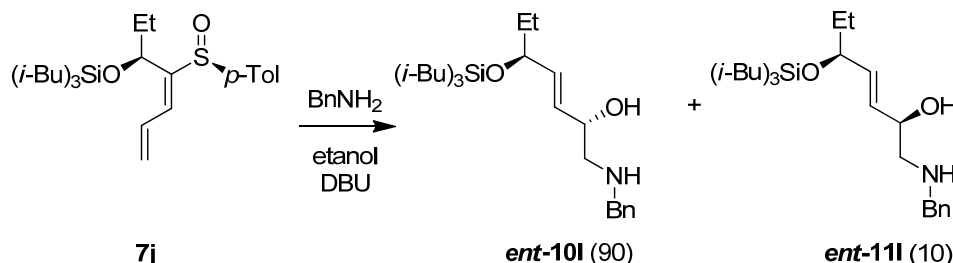
A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **7a** (178 mg, 0.36 mmol, 1.0 equiv) y bencilamina (0.12 mL, 115 mg, 1.07 mmol, 3.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 10% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 90:10 de alcoholes **ent-10k:ent-11k** (147 mg, 85%) como aceite incoloro.

Datos de **ent-10k** (de la mezcla): R_f 0.34 (10% EtOH- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} +15.9$ ($c = 1.93$). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.51-0.57 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu), 0.81 (t, 9 H, $J = 6.8$ Hz, 3 x CH_3 *n*-Bu), 1.18-1.28 (m, 12 H, 3 x CH_2 *n*-Bu), 2.57 (dd, 1 H, $J = 12.1, 8.6$ Hz, H-1), 2.76 (dd, 1 H, $J = 12.0, 3.6$ Hz, H-1), 3.77 (sistema AB, 2 H, $J = 13.3$ Hz, CH_2 Bn), 4.15 (m, 1 H, H-2), 5.13 (d, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-5), 5.65 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 5.9, 0.94$ Hz, H-3), 5.83 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 5.9, 0.97$ Hz, H-4), 7.18-7.23 (m, 1 H, Ar), 7.24-7.32 (m, 9 H, Ar). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 13.7 (3 x CH_2 *n*-Bu), 13.8 (3 x CH_3 *n*-Bu), 25.3 (3 x CH_2 *n*-Bu), 26.6 (3 x CH_2 *n*-Bu), 53.5 (CH_2 Bn), 54.3 (C-1), 69.9 (C-2), 74.7 (C-5), 126.0 (2 x Ar), 127.0 (Ar), 127.1 (Ar), 128.0 (2 x Ar), 128.1 (2 x Ar), 128.4 (2 x Ar), 129.6 (C-3), 135.2 (C-4), 139.9 (Ar), 143.7 (Ar). IR (película): 3304, 3063, 3028, 2956, 2922, 2871, 2857, 1672, 1602, 1494, 1454, 1409, 1376, 1296, 1195, 1106, 1079, 1026, 888, 789, 750, 698 cm^{-1} . EMAR (ES): calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482.3454, encontrado 482.3455.

Datos parciales de **ent-11k** (de la mezcla): R_f 0.34 (10% EtOH- CH_2Cl_2). Las señales de RMN coinciden con las de **ent-10k**, excepto para ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 2.56 (dd, 1

H, $J = 12.1, 8.6$ Hz, H-1), 2.74 (dd, 1 H, $J = 12.0, 3.6$ Hz, H-1), 5.84 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 5.9, 0.97$ Hz, H-4). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 129.5 (C-3), 135.1 (C-4).

2.10.6.10. Síntesis de (+)-(2*S*,3*E*,5*S*)-1-(Bencilamino)-5-(triisobutilsililoxi)hept-3-en-2-ol, *ent*-10I, y (2*R*,3*E*,5*S*)-1-(Bencilamino)-5-(triisobutilsililoxi)hept-3-en-2-ol, *ent*-11I.

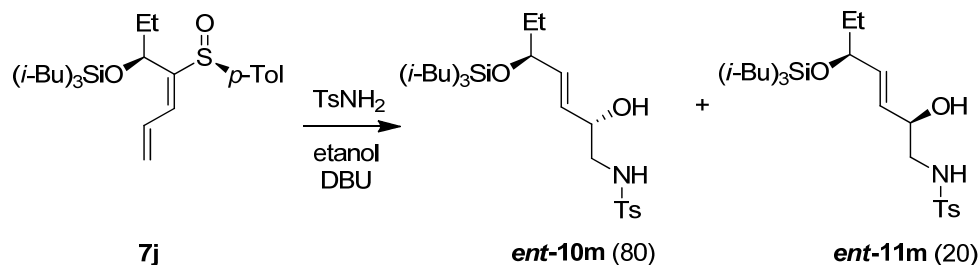


A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **7j** (34 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv), bencilamina (20 μL , 23 mg, 0.20 mmol, 3.0 equiv) y DBU (34 μL , 35 mg, 0.20 mmol, 3.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (20 – 90% EtOAc- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 90:10 de alcoholes **ent-10I:ent-11I** (28 mg, 83%) como aceite amarillo.

Datos de **ent-10I** (de la mezcla): R_f 0.30 (80% EtOAc- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} +69.1$ ($c = 1.40$). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.51-0.60 (m, 6 H, 3 x CH_2 *i*-Bu), 0.79-0.90 (m, 12 H, 3 x CH_3 *i*-Bu y H-7), 1.20-1.34 (m, 14 H, H-6 y 3 x CH_3 *i*-Bu y 3 x CH *i*-Bu), 1.53 (s ancho, 2 H, OH y NH), 2.57 (dd, 1 H, $J = 12.0, 8.6$ Hz, H-1a), 2.77 (dd, 1 H, $J = 12.0, 3.7$ Hz, H-1b), 3.75 (d, 1 H, $J = 13.2$ Hz, Ha Bn), 3.80 (d, 1 H, $J = 13.3$ Hz, Hb Bn), 4.12-4.18 (m, 1 H, H-2), 5.14 (d, 1 H, $J = 5.8$ Hz, H-5), 5.65 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 5.8, 1.1$ Hz, H-3), 5.83 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 5.8, 1.1$ Hz, H-4), 7.20-7.33 (m, 5 H, Ar). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 9.1 (C-7), 24.3 (3 x CH *i*-Bu), 26.2 (3 x CH_2 *i*-Bu), 26.5 (3 x CH_3 *i*-Bu), 26.6 (3 x CH_3 *i*-Bu), 31.0 (C-6), 50.8 (CH_2 Bn), 53.7 (C-1), 71.8 (C-2), 73.9 (C-5), 127.3 (2 x Ar), 128.6 (3 x Ar), 129.9 (C-3), 135.2 (C-4), 138.3 (Ar). IR (película): 3425, 3086, 3063, 3029, 2956, 2923, 2871, 2857, 1494, 1455, 1409, 1377, 1343, 1297, 1195, 1106, 1079, 1027, 968, 888, 789, 751, 699 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.3449, encontrado 434.3454.

Datos parciales de **ent-11I** (del crudo): R_f 0.30 (80% EtOAc-hexano). Las señales de RMN coinciden con las de **ent-10I**, excepto para ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 5.64 (ddd, 1 H, $J = 15.8, 6.0, 1.0$ Hz, H-3), 5.87 (ddd, 1 H, $J = 15.5, 6.4, 1.2$ Hz, H-4).

2.10.6.11. Síntesis de (+)-(2*S*,3*E*,5*S*)-1-(Tosilamino)-5-(triisobutilsililo)hept-3-en-2-ol, *ent*-10*m*, y (2*R*,3*E*,5*S*)-1-(Tosilamino)-5-(triisobutilsililo)hept-3-en-2-ol, *ent*-11*m*.



A partir de una disolución del α -sililo sulfínico dieno **7j** (34 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv), *p*-toluensulfonamida (23 mg, 0.20 mmol, 3.0 equiv) y DBU (34 μ L, 35 mg, 0.20 mmol, 3.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (5 d) se obtuvo una mezcla 80:20 de alcoholes **ent-10m:ent-11m**, que tras purificación por cromatografía en columna (20 – 90% EtOAc-hexano) condujo a **ent-10m** (24 mg, 50%) como mezcla 60:40 con TsNH₂ en exceso y a una mezcla de **ent-10m:ent-11m** (5 mg, 10%) como aceites incoloros.

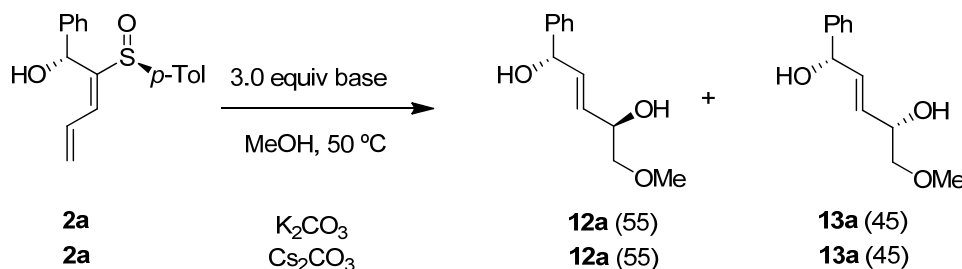
Datos de **ent-10m**: *R_f* 0.20 (60% EtOAc-hexano). $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +53.3$ (*c* = 1.85). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.55 (d, 6 H, *J* = 6.9 Hz, 3 x CH₂ *i*-Bu), 0.79 (t, 3 H, *J* = 7.4 Hz, H-7), 0.89 (d, 9 H, *J* = 6.6 Hz, 3 x CH₃ *i*-Bu), 0.90 (d, 9 H, *J* = 6.6 Hz, 3 x CH₃ *i*-Bu), 1.40-1.52 (m, 2 H, H-6), 1.77 (non, 3 H, *J* = 6.6 Hz, 3 x CH *i*-Bu), 2.41 (s, 3 H, CH₃ Ts), 2.80 (dd, 1 H, *J* = 12.8, 8.4 Hz, H-1a), 3.07-3.10 (m, 1 H, H-1b), 4.01-4.04 (m, 1 H, H-5), 4.17-4.21 (m, 1 H, H-2), 5.49 (ddd, 1 H, *J* = 15.5, 6.3, 1.1 Hz, H-3), 5.65 (ddd, 1 H, *J* = 15.0, 6.3, 1.1 Hz, H-4), 7.29 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, Ts), 7.72 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, Ts). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 9.8 (C-7), 21.7 (CH₃ Ts), 24.3 (3 x CH *i*-Bu), 25.8 (3 x CH₂ *i*-Bu), 26.61 (3 x CH₃ *i*-Bu), 26.64 (3 x CH₃ *i*-Bu), 28.1 (C-6), 46.6 (C-1), 68.9 (C-2), 74.5 (C-5), 127.2 (2 x Ts), 130.0 (2 x Ts), 130.9 (C-3), 134.7 (C-4), 136.6 (2 x Ts), 143.9 (2 x Ts). IR (película): 3425, 3055, 2986, 2958, 2925, 2872, 2859, 1698, 1478, 1453, 1422, 1265, 1179, 1129, 1080, 921, 740, 702 cm⁻¹.

Datos parciales de **ent-11m** (del crudo): *R_f* 0.25 (60% EtOAc-hexano). Las señales de RMN coinciden con las de **ent-10m**, excepto para ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 5.49 (ddd, 1 H, *J* = 15.5, 6.3, 1.1 Hz, H-3), 5.65 (ddd, 1 H, *J* = 15.0, 6.3, 1.1 Hz, H-4).

2.10.7. Procedimiento general para la síntesis de 5-metoxi-1,4-dioles y 5-metoxi-1,4-sililoxialcoholes.

A una disolución de 1.0 equiv de α -hidroxi sulfinil dieno en MeOH (10 mL/mmol), se adicionan 3.0 equiv de base. La mezcla se agitó a 50 °C y se monitoriza por CCF hasta completarse. Entonces, se evapora el disolvente a presión reducida para rendir el correspondiente alcohol, que se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de disolventes.

2.10.7.1. Síntesis de (1*S*,2*E*,4*R*)-1-Fenil-5-metoxipent-2-eno-1,4-diol, **12a**, y (1*S*,2*E*,4*S*)-1-Fenil-5-metoxipent-2-eno-1,4-diol, **13a**.



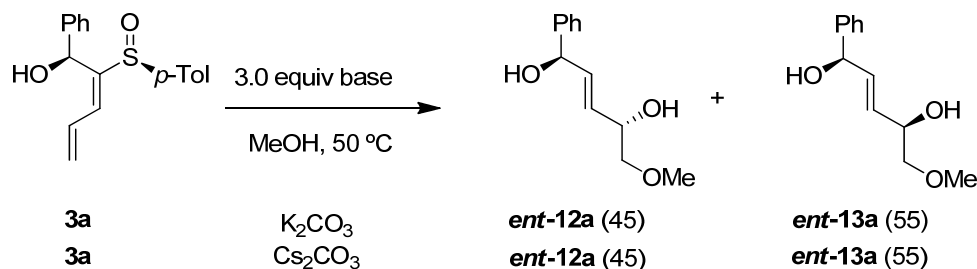
A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2a** (68.0 mg, 0.228 mmol) y K_2CO_3 (95 mg, 0.684 mmol, 3.0 equiv), en metanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (EtOAc – 50% MeOH-EtOAc) se obtuvo una mezcla 54:45 de alcoholes **12a:13a** (34 mg, 71%) como aceite amarillo.

A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **2a** (22.0 mg, 0.074 mmol) y Cs_2CO_3 (72 mg, 0.221 mmol, 3.0 equiv), en metanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (EtOAc – 50% MeOH-EtOAc) se obtuvo una mezcla 55:45 de alcoholes **12a:13a** (7 mg, 48%) como aceite amarillo.

Datos de **12a** (de la mezcla): R_f 0.10 (10% MeOH-EtOAc). 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz), COSY δ 2.22 (s ancho, 1 H, OH), 2.50 (s ancho, 1 H, OH), 3.26-3.31 (m, 1 H, H-5a), 3.36 (s, 3 H, OMe), 3.40-3.45 (m, 1 H, H-5b), 4.30-4.36 (m, 1 H, H-4), 5.19-5.21 (m, 1 H, H-1), 5.77 (ddd, 1 H, J = 15.5, 5.7, 1.3 Hz, H-3), 5.99 (ddd, 1 H, J = 15.5, 6.1, 1.4 Hz, H-2), 7.24-7.35 (m, 5 H, Ph). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz), HSQC δ 59.0 (OMe), 70.4 (C-4), 74.4 (C-1), 76.3 (C-5), 126.3 (2 x Ph), 127.8 (Ph), 128.6 (2 x Ph), 129.2 (C-3), 134.5 (C-2), 142.5 (Ph). IR (película): 3401, 3082, 3055, 3027, 2929, 2890, 2824, 1591, 1885, 1805, 1726, 1665, 1602, 1492, 1451, 1322, 1191, 1108, 1065, 1026, 1007, 966, 922, 883, 760, 697, 639 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $C_{12}H_{16}NaO_3$ $[M+Na]^+$ 231.0992, encontrado 231.1002.

Datos parciales de **13a** (de la mezcla): R_f 0.10 (10% MeOH-EtOAc). Las señales de RMN coinciden con las de **12a**, excepto para 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz), COSY δ 3.37 (s, 3 H, OMe), 5.76 (ddd, 1 H, J = 15.5, 5.7, 1.3 Hz, H-3). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz), HSQC δ 74.3 (C-1), 129.1 (C-3), 134.4 (C-2).

2.10.7.2. Síntesis de (1*R*,2*E*,4*S*)-1-Fenil-5-metoxipent-2-eno-1,4-diol, *ent*-12a, y (1*R*,2*E*,4*R*)-1-Fenil-5-metoxipent-2-eno-1,4-diol, *ent*-13a.



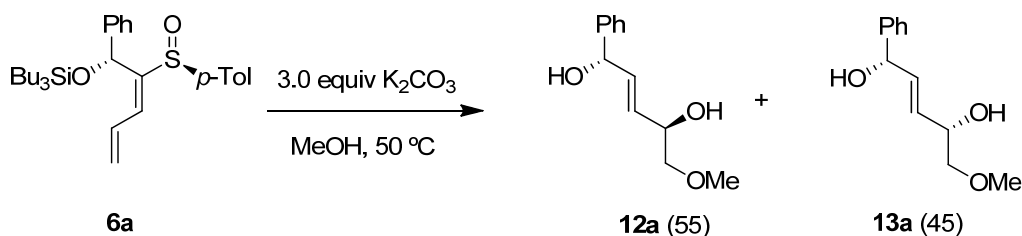
A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **3a** (22.0 mg, 0.074 mmol) y K₂CO₃ (31 mg, 0.221 mmol, 3.0 equiv), en metanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (EtOAc – 50% MeOH-EtOAc) se obtuvo una mezcla 45:55 de alcoholes **ent**-12a:**ent**-13a (11 mg, 72%) como aceite amarillo.

A partir del α -hidroxi sulfinil dieno **3a** (18.0 mg, 0.060 mmol) y Cs₂CO₃ (59 mg, 0.181 mmol, 3.0 equiv), en metanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (EtOAc – 50% MeOH-EtOAc) se obtuvo una mezcla 45:55 de alcoholes **ent**-12a:**ent**-13a (8 mg, 60%) como aceite amarillo.

Los datos espectroscópicos obtenidos para **ent**-12a fueron idénticos a **12a**.

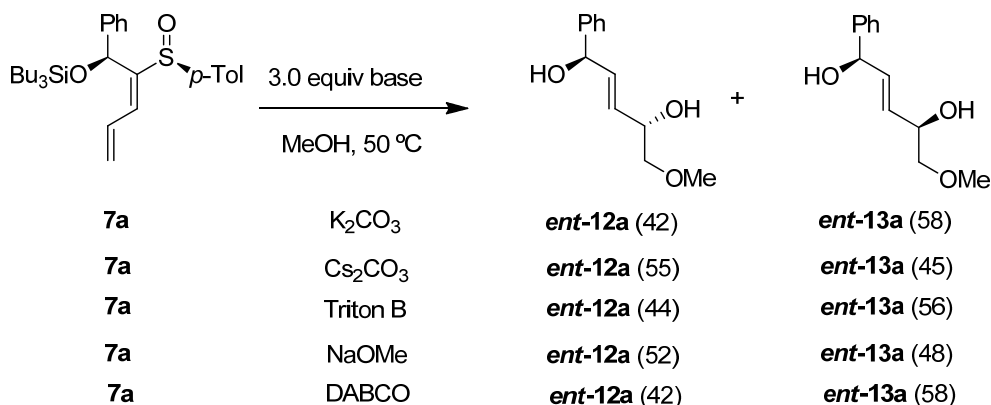
Los datos espectroscópicos obtenidos para **ent**-13a fueron idénticos a **13a**.

2.10.7.3. Síntesis de (1*S*,2*E*,4*R*)-1-Fenil-5-metoxipent-2-eno-1,4-diol, **12a**, y (1*S*,2*E*,4*S*)-1-Fenil-5-metoxipent-2-eno-1,4-diol, **13a**, a partir de (+)-(1*R*,2*E*,*S_S*)-Tributil [1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-2,4-dien-1-iloxi]silano, **6a**.



A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **6a** (15.0 mg, 0.030 mmol) y K₂CO₃ (14 mg, 0.090 mmol, 3.0 equiv), en metanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (EtOAc – 50% MeOH-EtOAc) se obtuvo una mezcla 55:45 de alcoholes **12a**:**13a** (4.0 mg, 64%) como aceite amarillo.

2.10.7.4. Síntesis de (1*R*,2*E*,4*S*)-1-Fenil-5-metoxipent-2-eno-1,4-diol, *ent*-12a, y (1*R*,2*E*,4*R*)-1-Fenil-5-metoxipent-2-eno-1,4-diol, *ent*-13a, a partir de (+)-(1*S*,2*E*,*S*₅)-Tributil [1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-2,4-dien-1-iloxi]silano, **7a.**



A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **7a** (17.0 mg, 0.034 mmol) y K₂CO₃ (15 mg, 0.103 mmol, 3.0 equiv), en metanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (EtOAc – 50% MeOH-EtOAc) se obtuvo una mezcla 42:58 de alcoholes **ent-12a:ent-13a** (6.0 mg, 82%) como aceite amarillo.

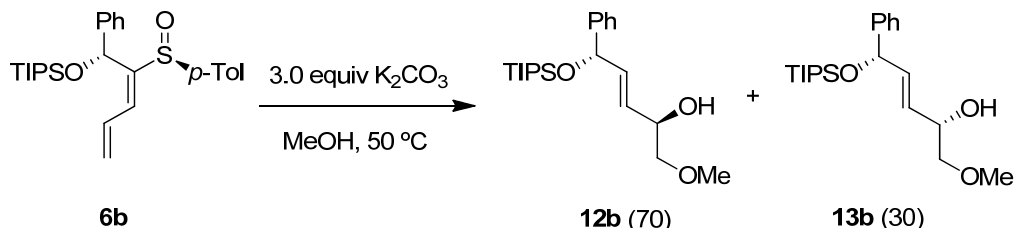
A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **7a** (17.0 mg, 0.034 mmol) y Cs₂CO₃ (33 mg, 0.103 mmol, 3.0 equiv), en metanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (EtOAc – 50% MeOH-EtOAc) se obtuvo una mezcla 55:45 de alcoholes **ent-12a:ent-13a** (5 mg, 73%) como aceite amarillo.

A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **7a** (19.0 mg, 0.038 mmol) y Triton B (20 mg, 0.11 mmol, 3.0 equiv, 48 μ L), en metanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (EtOAc – 50% MeOH-EtOAc) se obtuvo una mezcla 44:56 de alcoholes **ent-12a:ent-13a** (6 mg, 80%) como aceite amarillo.

A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **7a** (17.0 mg, 0.057 mmol) y NaOMe (14 mg, 0.16 mmol, 3.0 equiv), en metanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (EtOAc – 50% MeOH-EtOAc) se obtuvo una mezcla 52:48 de alcoholes **ent-12a:ent-13a** (4 mg, 30%) como aceite amarillo.

A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **7a** (15.0 mg, 0.030 mmol) y DABCO (10 mg, 0.09 mmol, 3.0 equiv), en metanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (EtOAc – 50% MeOH-EtOAc) se obtuvo una mezcla 42:58 de alcoholes **ent-12a:ent-13a** (2 mg, 32%) como aceite amarillo.

2.10.7.5. Síntesis de (2*R*,2*E*,5*S*)-5-Fenil-1-metoxi-5-(triisopropilsililoxi)pent-3-en-2-ol, **12b**, y (2*S*,2*E*,5*S*)-5-Fenil-1-metoxi-5-(triisopropilsililoxi)pent-3-en-2-ol, **13b**.

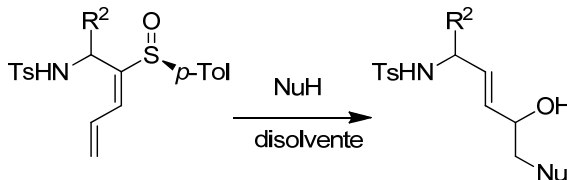


A partir del α -sililoxi sulfinil dieno **6b** (7.0 mg, 0.022 mmol) y K_2CO_3 (10 mg, 0.067 mmol, 3.0 equiv), en metanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (EtOAc – 50% MeOH-EtOAc) se obtuvo una mezcla 70:30 de alcoholes **12b:13b** (5 mg, 62%) como aceite amarillo.

Datos de **12b** (de la mezcla): R_f 0.53 (10% EtOAc- CH_2Cl_2). 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz), COSY δ 0.96-1.03 (m, 21 H, 3 x CH_3 TIPS y 3 x CH TIPS), 3.21-3.27 (m, 1 H, H-1a), 3.35 (s, 3 H, OMe), 3.36-3.39 (m, 1 H, H-1b), 4.29-4.30 (m, 1 H, H-2), 5.25 (d, 1 H, J = 5.7 Hz, H-5), 5.70 (ddd, 1 H, J = 15.4, 6.0, 1.3 Hz, H-3), 5.87 (ddd, 1 H, J = 15.4, 5.7, 1.3 Hz, H-4), 7.18-7.32 (m, 5 H, Ph). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz), HSQC δ 12.3 (3 x CH TIPS), 17.9 (3 x CH_3 TIPS), 18.0 (3 x CH_3 TIPS), 59.0 (OMe), 70.58 (C-5), 75.07 (C-2), 76.49 (C-1), 126.01 (2 x Ph), 126.8 (C-3), 127.0 (Ph), 128.2 (2 x Ph), 136.4 (C-4), 144.0 (Ph). IR (película): 3422, 3062, 3028, 2942, 2889, 2866, 1723, 1711, 1599, 1492, 1462, 1453, 1383, 1259, 1194, 1259, 1194, 1114, 1064, 1027, 1013, 969, 882, 836, 754, 699, 680 cm^{-1} . EM (ES) m/z 387 $[M+Na]^+$ (100%).

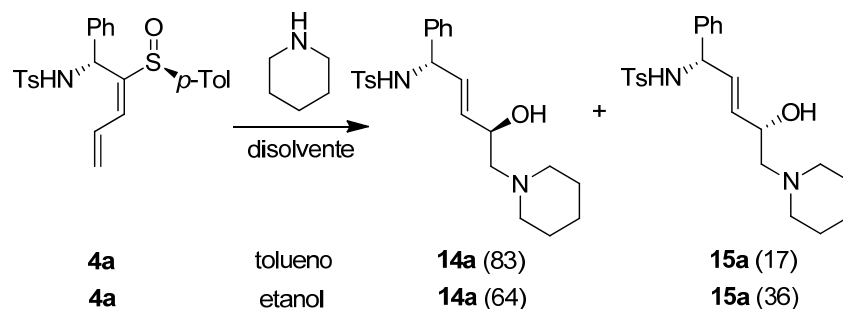
Datos parciales de **13b** (de la mezcla): R_f 0.53 (10% EtOAc- CH_2Cl_2). Las señales de RMN coinciden con las de **12b**, excepto para 1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz), COSY δ 5.85 (ddd, 1 H, J = 15.4, 5.7, 1.3 Hz, H-4). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz), HSQC δ 70.64 (C-5), 75.12 (C-2), 76.47 (C-1), 125.96 (2 x Ph), 126.9 (C-3).

2.10.8. Procedimiento general para la síntesis de 5-amino-1,4-aminoalcoholes.



A una disolución de 1.0 equiv de dienil sulfonamida en tolueno o etanol se adicionan 5.0 equiv de una amina (NuH). La mezcla se agitó a 70 °C y se monitoriza por CCF hasta completarse. Entonces, se evapora el disolvente a presión reducida para rendir el correspondiente alcohol, que se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de disolventes.

2.10.8.1. Síntesis de (–)-*N*-[(1*S*,2*E*,4*R*)-1-Fenil-4-hidroxi-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1-il]-*p*-toluensulfonamida, **14a, y *N*-[(1*S*,2*E*,4*S*)-1-Fenil-4-hidroxi-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1-il]-*p*-toluensulfonamida, **15a**.**



A partir de la sulfonamida **4a**^{19a} (34 mg, 0.075 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (37 μ L, 32 mg, 0.38 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 20% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 83:17 de alcoholes **14a:15a** (22 mg, 70%) como aceite amarillo.

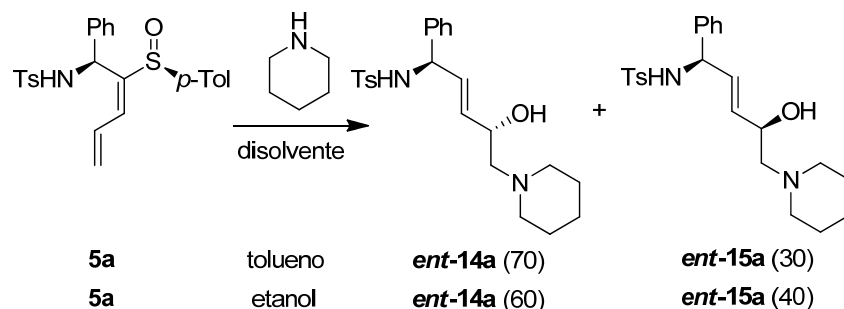
A partir de la sulfonamida **4a**^{19a} (35 mg, 0.078 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (39 μ L, 33 mg, 0.39 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 20% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 64:36 de alcoholes **14a:15a** (28 mg, 85%) como aceite amarillo.

Datos de **14a** (de la mezcla): R_f 0.14 (20% EtOH- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20}$ –16.2 (c = 1.79). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 1.41 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 1.49–1.58 (m, 4 H, 2 x CH_2 piperidina), 2.04 (ap t, 1 H, J = 11.4 Hz, H-5), 2.14 (dd, 1 H, J = 12.4, 3.7 Hz, H-5), 2.26 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 2.37 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.53 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 4.02 (m, 1 H, H-4), 4.91 (d, 1 H, J = 6.5 Hz, H-1), 5.38 (dd, 1 H, J = 15.4, 5.6 Hz, H-3), 5.76 (dd, 1 H, J = 15.4, 5.5 Hz, H-2), 7.08–7.11 (m, 2 H, Ph), 7.16–7.19 (m, 5 H, Ph + Ts), 7.60 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ts). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 21.5 (CH_3 *p*-Tol), 24.1 (CH_2 piperidina), 26.0 (2 x CH_2 piperidina), 54.4 (2 x CH_2 piperidina), 59.0 (C-1), 64.0 (C-5), 66.3 (C-4), 127.0 (2 x Ts), 127.17 (2 x Ts), 127.6 (Ph), 128.5 (2 x Ph), 129.4 (2 x Ph), 130.1 (C-2), 133.2 (C-3), 137.69 (Ar), 139.46 (Ar), 143.1 (Ar). IR (película): 3272, 3062, 2937, 2857, 1598, 1566, 1494, 1454, 1411, 1325, 1267, 1158, 1093, 1042, 969, 814, 736, 701, 666 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.2055, encontrado 415.2062.

Datos parciales de **15a** (de la mezcla): R_f 0.14 (20% EtOH- CH_2Cl_2). Las señales de RMN coinciden con las de **14a**, excepto para $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 2.15 (dd, 1 H, J = 12.4, 3.7 Hz, H-5), 4.93 (d, 1 H, J = 5.9 Hz, H-1), 5.41 (dd, 1 H, J = 15.4, 5.6 Hz, H-3), 5.77 (dd, 1 H, J = 15.4, 5.5 Hz, H-2). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 58.9 (C-1), 64.0 (C-5), 127.1 (Ts x 2), 127.16 (Ts x 2), 127.6 (Ph), 132.9 (C-3), 137.74 (Ar), 139.54 (Ar).

¹⁹ (a) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Ureña, M.; Colomer, I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4775–4778.

2.10.8.2. Síntesis de *N*-[(1*R*,2*E*,4*S*)-1-Fenil-4-hidroxi-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1-il]-*p*-toluensulfonamida, *ent*-14a, y *N*-[(1*R*,2*E*,4*R*)-1-Fenil-4-hidroxi-5-(piperidin-1-il)pent-2-eno-1-il]-*p*-toluensulfonamida, *ent*-15a.



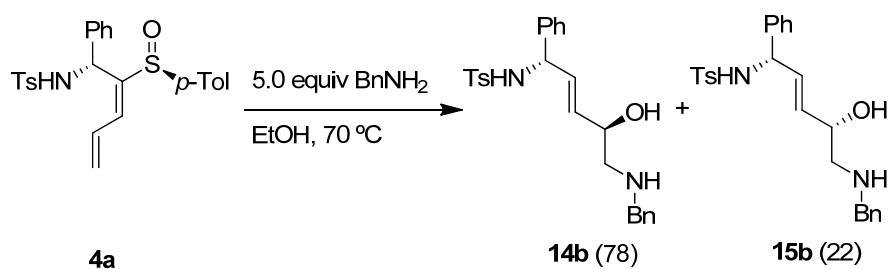
A partir de la sulfonamida **5a**^{19a} (25 mg, 0.055 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (28 μ L, 24 mg, 0.28 mmol, 5.0 equiv), en tolueno siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 20% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 70:30 de alcoholes **ent-14a:ent-15a** (18 mg, 79%) como aceite amarillo.

A partir de la sulfonamida **5a**^{19a} (24 mg, 0.053 mmol, 1.0 equiv) y piperidina (27 μ L, 23 mg, 0.27 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 20% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 60:40 de alcoholes **ent-14a:ent-15a** (20 mg, 88%) como aceite amarillo.

Los datos espectroscópicos obtenidos para **ent-14a** fueron idénticos a **14a**.

Los datos espectroscópicos obtenidos para **ent-15a** fueron idénticos a **15a**.

2.10.8.3. Síntesis de *N*-[(1*S*,2*E*,4*R*)-5-Bencilamino-1-fenil-4-hidroxi-2-penten-1-il]-*p*-toluensulfonamida, **14b, y *N*-[(1*S*,2*E*,4*S*)-5-Bencilamino-1-fenil-4-hidroxi-2-penten-1-il]-*p*-toluensulfonamida, **15b**.**



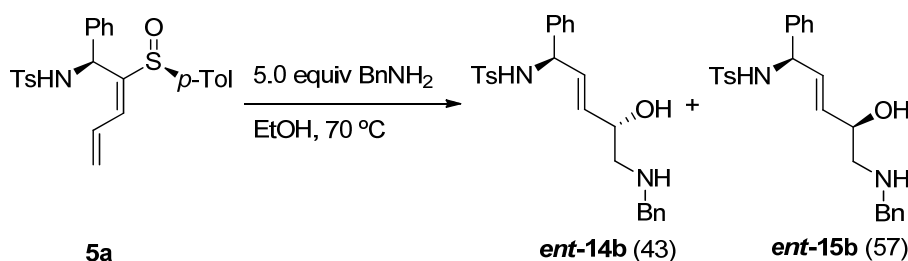
A partir de la sulfonamida **4a**^{19a} (21 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv) y bencilamina (25 μ L, 0.23 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (3 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 10% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 78:22 de alcoholes **14b:15b** (15 mg, 73%) como aceite incoloro.

¹⁹ (a) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Ureña, M.; Colomer, I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4775-4778.

Datos de **14b** (de la mezcla): R_f 0.25 (10% MeOH-EtOAc). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.10 (s ancho, 2 H, NH y OH), 2.35 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.47 (dd, 1 H, $J = 12.2, 8.1$ Hz, H-5a), 2.68 (dd, 1 H, $J = 12.2, 3.7$ Hz, H-5b), 3.75 (d, 1 H, $J = 13.3$ Hz, Ha Bn), 3.80 (d, 1 H, $J = 13.3$ Hz, Hb Bn), 4.09 (m, 1 H, H-4), 4.89 (d, 1 H, $J = 6.1$ Hz, H-1), 5.49 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 5.1, 1.5$ Hz, H-3), 5.80 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 6.3, 1.5$ Hz, H-2), 7.05-7.07 (m, 2 H, Ar), 7.14-7.19 (m, 5 H, Ar), 7.25-7.33 (m, 5 H, Ar), 7.57-7.60 (m, 2 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz), HSQC δ 21.5 (CH_3 *p*-Tol), 53.3 (CH_2 Bn), 53.7 (C-5), 59.0 (C-1), 69.1 (C-4), 127.0 y 127.2 y 127.4 y 127.8 y 128.2 y 128.5 y 128.6 y 129.4 (8 x Ar) 130.4 (C-2), 130.5 (Ar), 133.0 (C-3), 137.5 y 139.3 y 143.2 (3 x Ar). IR (película): 3279, 3083, 3061, 2925, 2851, 1599, 1494, 1454, 1326, 1303, 1287, 1268, 1158, 1093, 1051, 972, 932, 814, 736, 700, 667 cm^{-1} . MS (ES) m/z 459 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 437 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

Datos parciales de **15b** (de la mezcla): R_f 0.25 (10% MeOH-EtOAc). Las señales de RMN coinciden con las de **14b**, excepto para $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.45 (dd, 1 H, $J = 12.1, 7.1$ Hz, H-5a), 2.66 (dd, 1 H, $J = 12.3, 3.8$ Hz, H-5b), 5.51 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 5.3, 1.5$ Hz, H-3), 5.81 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 6.4, 1.5$ Hz, H-2).

2.10.8.4. Síntesis de *N*-[(1*R*,2*E*,4*S*)-5-Bencilamino-1-fenil-4-hidroxi-2-penten-1-il]-*p*-toluensulfonamida, *ent*-14b, y *N*-[(1*R*,2*E*,4*R*)-5-Bencilamino-1-fenil-4-hidroxi-2-penten-1-il]-*p*-toluensulfonamida, *ent*-15b.



A partir de la sulfonamida **5a**^{19a} (20 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) y bencilamina (24 μL , 0.22 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (28 h) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 10% EtOH- CH_2Cl_2) se obtuvo una mezcla 43:57 de alcoholes *ent*-14b:*ent*-15b (19 mg, 94%) como aceite amarillo.

Los datos espectroscópicos obtenidos para *ent*-14b fueron idénticos a **14b**.

Los datos espectroscópicos obtenidos para *ent*-15b fueron idénticos a **15b**.

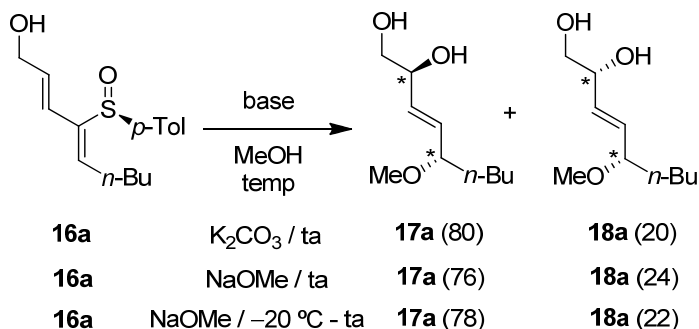
2.10.9. Procedimiento general para la síntesis de 5-metoxi-1,2-dioles y 5-amino-1,2-dioles.

A una disolución de 1.0 equiv de 2-sulfinil dieno en MeOH (10 mL/mmol), se adicionan 3.0 equiv de base. La mezcla se agitó a temperatura ambiente o 70 °C y se monitoriza por CCF hasta completarse. Entonces, se evapora el disolvente a presión reducida para rendir el correspondiente

¹⁹ (a) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Ureña, M.; Colomer, I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4775-4778.

alcohol, que se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de disolventes.

2.10.9.1. Síntesis de (2*S*,3*E*,5*S*)-5-Metoxinon-3-eno-1,2-diol, **17a**, y (2*R*,3*E*,5*S*)-5-Metoxinon-3-eno-1,2-diol, **18a**.



A partir del hidroxil sulfonil dieno **16a**^{12b} (9.0 mg, 0.032 mmol) y K₂CO₃ (13 mg, 0.097 mmol, 3.0 equiv), en metanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ – 50% MeOH-CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla 80:20 de alcoholes **17a:18a** (5.5 mg, 92%) como aceite incoloro.

A partir del hidroxil sulfonil dieno **16a**^{12b} (12.0 mg, 0.043 mmol) y NaOMe (4 mg, 0.065 mmol, 3.0 equiv), en metanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ – 50% MeOH-CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla 76:24 de alcoholes **17a:18a** (7 mg, 88%) como aceite incoloro.

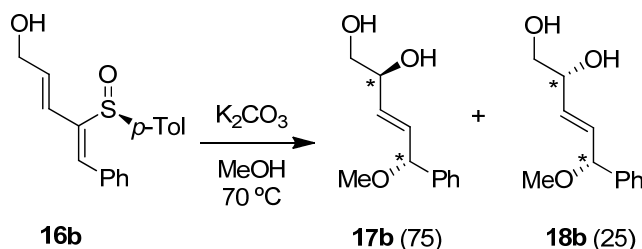
A partir del hidroxil sulfonil dieno **16a**^{12b} (12.0 mg, 0.043 mmol) y NaOMe (4 mg, 0.065 mmol, 3.0 equiv), en metanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ – 50% MeOH-CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla 78:22 de alcoholes **17a:18a** (6 mg, 75%) como aceite incoloro.

Datos de **17a** (de la mezcla): *R*_f 0.15 (20% EtOH-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 0.87 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz, H-9), 1.20-1.33 (m, 4 H, H-7 y H-8), 1.39-1.47 (m, 1 H, H-6a), 1.54-1.61 (m, 1 H, H-6b), 1.95-1.99 (m, 1 H, OH de H-1), 2.17-2.20 (m, 1 H, OH de H-2), 3.25 (s, 3 H, OMe), 3.47-3.54 (m, 2 H, H-1a y H-5), 3.64-3.68 (m, 1 H, H-1b), 4.26-4.28 (m, 1 H, H-2), 5.61-5.63 (m, 2 H, H-3 y H-4). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 14.0 (C-9), 22.6 y 27.5 (C-7 y C-8), 35.0 (C-6), 56.27 (OMe), 66.5 (C-1), 72.53 (C-2), 81.75 (C-5), 131.03 y 133.4 (C-3 y C-4). IR (película): 3429, 2954, 2924, 2855, 1457, 1377, 1194, 1080, 968, 885, 727 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₁₀H₂₀NaO₃ [M+Na]⁺ 211.1310, encontrado 211.1304.

Datos parciales de **18a** (de la mezcla): *R*_f 0.15 (20% EtOH-CH₂Cl₂). Las señales de RMN coinciden con las de **17a**, excepto para ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 3.24 (s, 3 H, OMe). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 56.27 (OMe), 72.50 (C-2), 81.72 (C-5), 130.97.

¹² (b) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Martín-Ortega, M.; Priego, J.; Viso, A.; Rodríguez, A.; Fonseca, I. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4954-4966.

2.10.9.2. Síntesis de (2*S*,3*E*,5*R*)-5-Fenil-5-metoxipent-3-eno-1,2-diol, **17b**, y (2*R*,3*E*,5*R*)-5-Fenil-5-metoxipent-3-eno-1,2-diol, **18b**.

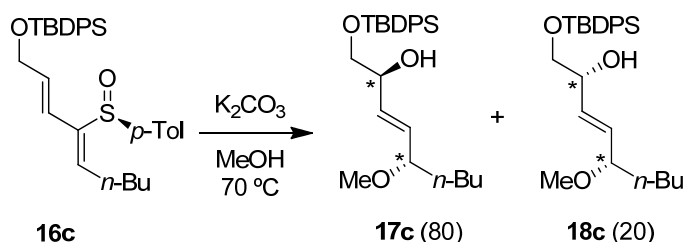


A partir del hidroxí sulfinil dieno **16b**^{12b} (13.0 mg, 0.044 mmol) y K₂CO₃ (4 mg, 0.065 mmol, 3.0 equiv), en metanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂ – 50% MeOH-CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla 75:25 de alcoholes **17b:18b** (8.5 mg, 93%) como aceite incoloro.

Datos de **17b** (de la mezcla): *R_f* 0.35 (20% EtOH-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 1.61 (s ancho, 1 H, OH), 2.06 (s ancho, 1 H, OH), 3.28 (s, 3 H, OMe), 3.48 (dd, 1 H, *J* = 11.2, 7.2 Hz, H-1a), 3.64 (dd, 1 H, *J* = 11.2, 3.5 Hz, H-1b), 4.23-4.26 (m, 1 H, H-2), 4.63 (d, 1 H, *J* = 6.5 Hz, H-5), 5.72 (ddd, 1 H, *J* = 15.6, 5.8, 1.2 Hz, H-3), 5.90 (ddd, 1 H, *J* = 15.6, 6.5, 1.3 Hz, H-4), 7.25-7.29 (m, 3 H, Ph), 7.32-7.35 (m, 2 H, Ph). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ 56.4 (OMe), 66.28 (C-1), 72.40 (C-2), 83.53 (C-5), 126.8 (2 x Ph), 127.8 (Ph), 128.6 (2 x Ph), 130.35 y 133.3 (C-3 y C-4), 140.5 (Ph). IR (película): 3401, 3086, 3061, 3029, 2984, 2926, 2929, 2892, 1602, 1494, 1453, 1404, 1194, 1113, 1030, 922, 762, 701 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₁₂H₁₆NaO₃ [M+Na]⁺ 231.0992, encontrado 231.0990.

Datos parciales de **18b** (de la mezcla): *R_f* 0.35 (20% EtOH-CH₂Cl₂). Las señales de RMN coinciden con las de **17b**, excepto para ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 3.27 (s, 3 H, OMe), 3.65 (dd, 1 H, *J* = 11.0, 3.5 Hz, H-1b), 5.89 (ddd, 1 H, *J* = 15.6, 6.4, 2.2 Hz, H-4). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ 66.31 (C-1), 72.45 (C-2), 83.51 (C-5), 130.26 y 133.4 (C-3 y C-4).

2.10.9.3. Síntesis de (2*S*,3*E*,5*S*)-1-(*tert*-Butildifenilsililoxi)-5-metoxinon-3-en-2-ol, **17c**, y (2*S*,3*E*,5*R*)-1-(*tert*-Butildifenilsililoxi)-5-metoxinon-3-en-2-ol, **18c**.



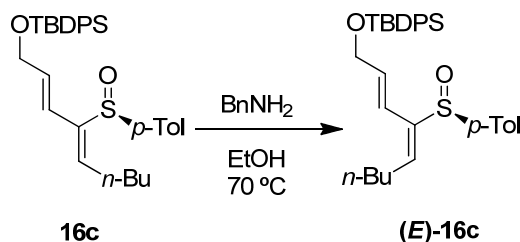
A partir del hidroxí sulfinil dieno **16c** (28.0 mg, 0.054 mmol) y K₂CO₃ (22 mg, 0.162 mmol, 3.0 equiv), en metanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por

¹² (b) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Martín-Ortega, M.; Priego, J.; Viso, A.; Rodríguez, A.; Fonseca, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4954-4966.

cromatografía en columna (CH_2Cl_2 – 80% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una mezcla 80:20 de alcoholes **17c:18c** (19 mg, 83%) como aceite incoloro.

Datos de **17c** y **18c** (de la mezcla): R_f 0.25 (80% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 0.84 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, H-9), 1.05 (s, 9 H, 3 x CH_3 *t*-Bu), 1.20-1.31 (m, 4 H, H-7 y H-8), 1.35-1.43 (m, 1 H, H-6a), 1.49-1.58 (m, 1 H, H-6b), 2.59 (d, 1 H, J = 3.8 Hz, OH), 3.22 (s, 3 H, OMe), 3.45-3.50 (m, 1 H, H-5), 3.53 (dd, 1 H, J = 10.1, 7.4 Hz, H-1a), 3.66 (dd, 1 H, J = 10.1, 3.8 Hz, H-1b), 4.22-4.27 (m, 1 H, H-2), 5.55-5.57 (m, 2 H, H-3 y H-4), 7.35-7.44 (m, 6 H, Ar), 7.63-7.66 (m, 4 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 14.0 (C-9), 19.3 (C *t*-Bu), 22.6 (C-8), 26.8 (3 x CH_3 *t*-Bu), 27.5 (C-7), 35.2 (C-6), 56.2 (OMe), 67.8 (C-1), 72.3 (C-2), 81.9 (C-5), 127.8 (4 x Ar), 129.86 (2 x Ar), 129.88 (2 x Ar), 131.1 y 133.0 (C-3 y C-4), 135.5 (4 x Ar). IR (película): 3435, 3072, 2959, 2932, 2859, 1648, 1464, 1428, 1362, 1263, 1112, 972, 823, 798, 740, 702, 614 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 449.2488, encontrado 449.2502.

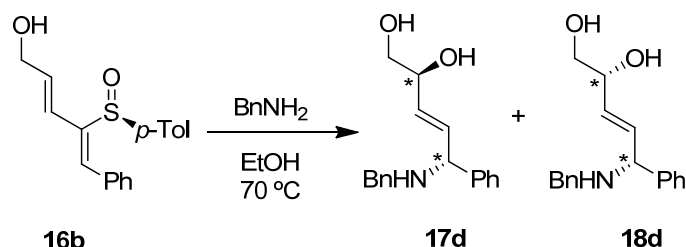
2.10.9.4. Síntesis de $(-)-(2E,4E,S_S)$ -*terc*-Butildifenil-[4-(*p*-tolilsulfinil)nona-2,4-dien-1-ilo]xilano **16c**.



A partir del hidroxi sulfinil dieno **16c** (28.0 mg, 0.054 mmol) y bencilamina (30 μL , 29 mg, 0.271 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (5-30% EtOAc-hexano) se obtuvo su correspondiente isómero **(E)-16c** (20 mg, 71%) como aceite incoloro.

Datos de **(E)-16c**: R_f 0.18 (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ –68.3 (c = 0.50). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 0.89 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-9), 0.99 (s, 9 H, 3 x CH_3 *t*-Bu), 1.32-1.38 (m, 2 H, H-8), 1.42-1.50 (m, 2 H, H-7), 2.29 (q, 1 H, J = 7.5 Hz, H-6), 2.35 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 4.15-4.16 (m, 2 H, H-1), 5.94 (dt, 1 H, J = 16.1, 4.3 Hz, H-2), 6.29 (d, 1 H, J = 16.1 Hz, H-3), 6.48 (t, 1 H, J = 7.7 Hz, H-5), 7.21 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, *p*-Tol), 7.31-7.41 (m, 6 H, Ar), 7.46 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, *p*-Tol), 7.55-7.57 (m, 4 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 13.8 (C-9), 19.2 (C *t*-Bu), 21.4 (CH_3 *p*-Tol), 22.4 (C-8), 26.7 (3 x CH_3 *t*-Bu), 28.0 (C-6), 31.1 (C-7), 63.8 (C-1), 118.7 (C-3), 125.6 (2 x Ar), 127.7 (3 x Ar), 129.70 (Ar), 129.72 (2 x Ar), 133.30 (Ar), 133.32 (Ar), 133.9 (Ar), 134.5 (C-5), 135.41 (3 x Ar), 135.42 (3 x Ar), 140.4 y 140.8 y 141.3 (C-4 y 2 x Ar).

2.10.9.5. Síntesis de (2*S*,3*E*,5*R*)-5-Bencilamino-5-fenilpent-3-eno-1,2-diol, **17d**, y (2*R*,3*E*,5*R*)-5-Bencilamino-5-fenilpent-3-eno-1,2-diol, **18d**.



A partir del hidroxí sulfinil dieno **16b**^{12b} (13.0 mg, 0.044 mmol) y bencilamina (24 μL , 23 mg, 0.218 mmol, 5.0 equiv), en etanol siguiendo el procedimiento general (2 d) y tras purificación por cromatografía en columna (CH_2Cl_2 -50% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una mezcla en proporción desconocida de alcoholes **17d:18d** (10 mg, 80%) como aceite incoloro.

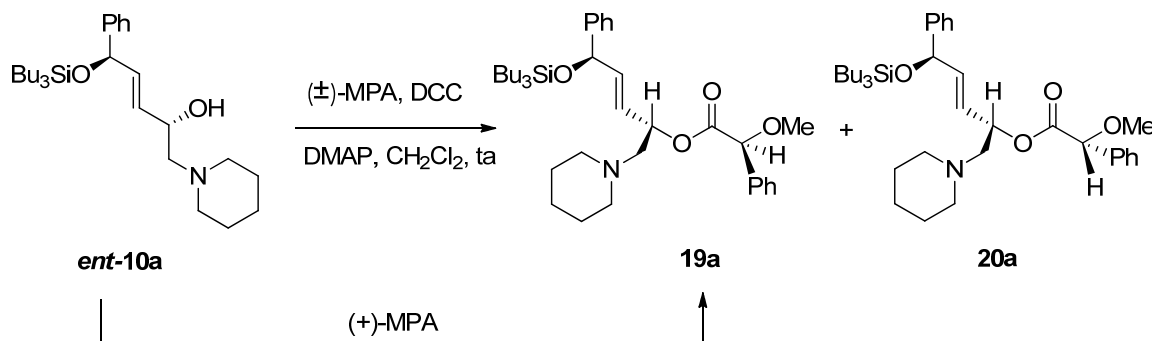
Datos de **17d** y **18d** (de la mezcla): R_f 0.15 (20% $\text{EtOH-CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 2.02 (s ancho, 3 H, 2 x OH y NH), 3.48 (dd, 1 H, $J = 11.2$, 7.0 Hz, H-1a), 3.62 (dd, 1 H, $J = 11.2$, 3.6 Hz, H-1b), 3.67 (d, 1 H, $J = 13.4$ Hz, Ha Bn), 3.70 (d, 1 H, $J = 13.4$ Hz, Hb Bn), 4.21 (dd, 1 H, $J = 9.9$, 6.4 Hz, H-2), 4.26 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz, H-5), 5.66 (dd, 1 H, $J = 15.6$, 6.1 Hz, H-3), 5.93 (dd, 1 H, $J = 15.4$, 6.8 Hz, H-4), 7.26-7.53 (m, 10 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 51.1 (CH_2 Bn), 63.9 (C-5), 66.4 (C-1), 72.7 (C-2), 127.8 (2 x Ar), 128.7 (4 x Ar), 129.0 (4 x Ar), 132.0 (C-3), 135.2 (C-4), 138.3 (Ar), 142.3 (Ar). IR (película): 3401, 3060, 3027, 2956, 2921, 2850, 1645, 1495, 1454, 1261, 1077, 1029, 973, 800, 750, 699 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.1651, encontrado 284.1644.

2.10.10. Procedimiento general para la síntesis de ésteres metoxifenilacéticos.

A una disolución del alcohol en CH_2Cl_2 (10 mL/mmol), a 0 $^\circ\text{C}$, se adicionaron 1.05 equiv de ácido 2-metoxi-2-fenilacético (MPA), 1.0 equiv de diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 0.05 equiv de dimetilaminopiridina (DMAP). Se dejó aumentar la temperatura de la mezcla de reacción hasta ambiente y se agitó a esta temperatura hasta observarse la desaparición del sustrato de partida (CCF). El crudo de reacción se filtró para eliminar la diciclohexilurea, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

¹² b) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Martín-Ortega, M.; Priego, J.; Viso, A.; Rodríguez, A.; Fonseca, I. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4954-4966.

2.10.10.1. Síntesis de (2S)Metoxi(fenil)acetato de (1S,2E,4R)-4-fenil-1-(piperidin-1-ilmetil)-4-(tributilsililoxi)but-2-en-1-ilo, 19a, y (2R)Metoxi(fenil)acetato de (1S,2E,4R)-4-fenil-1-(piperidin-1-ilmetil)-4-(tributilsililoxi)but-2-en-1-ilo, 20a.



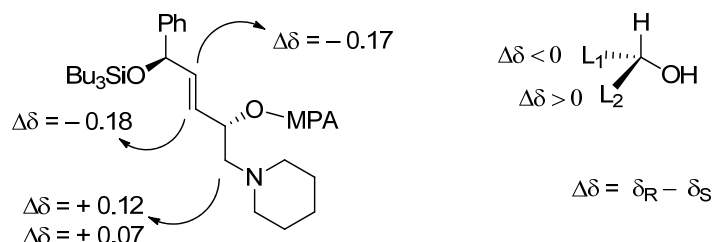
A partir del alcohol **ent-10a** (9.0 mg, 0.020 mmol, 1.0 equiv), (+)-MPA (4.0 mg, 0.025 mmol, 1.05 equiv), DCC (4.0 mg, 0.020 mmol, 1.0 equiv) y una cantidad catalítica de DMAP, siguiendo el procedimiento general, y tras purificación cromatográfica (50% EtOAc-hexano – 10% MeOH-EtOAc) se obtuvo el éster **19a** (10 mg, 84%) como aceite amarillo, ligeramente impuro.

A partir del alcohol **ent-10a** (9.0 mg, 0.020 mmol, 1.0 equiv) utilizando (±)-MPA (4.0 mg, 0.025 mmol, 1.05 equiv), DCC (4.0 mg, 0.020 mmol, 1.0 equiv) y una cantidad catalítica de DMAP, siguiendo el procedimiento general, y tras purificación cromatográfica (50% EtOAc-hexano – 10% MeOH-EtOAc) se obtuvieron los ésteres **19a** (5 mg, 34%) y éster **20a** (8 mg, 55%), como aceites amarillos, ligeramente impuros.

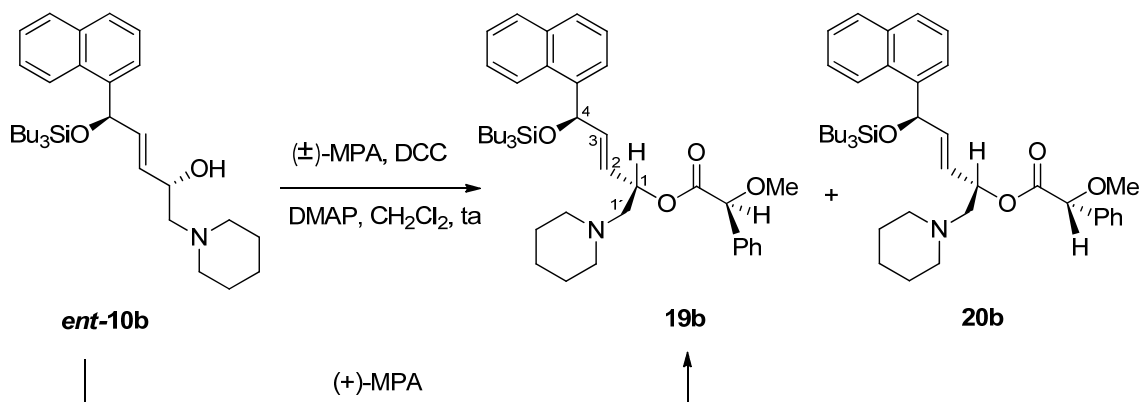
Datos de **19a**: R_f 0.12 (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.51-0.55 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu), 0.82 (t, 9 H, J = 6.9 Hz, 3 x CH_3 *n*-Bu), 1.17-1.27 (m, 14 H, 6 x CH_2 *n*-Bu + CH_2 piperidina), 1.28-1.31 (m, 4 H, 2 x CH_2 piperidina), 2.03-2.06 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 2.27-2.31 (m, 3 H, CH_2 piperidina + H-1'), 2.41-2.45 (m, 1 H, H-1'), 3.38 (s, 3 H, OMe), 4.71 (s, 1 H, H_a), 5.10 (d, 1 H, J = 5.2 Hz, H-4), 5.50-5.54 (m, 1 H, H-1), 5.68 (ddd, 1 H, J = 15.4, 6.1, 1.1 Hz, H-2), 5.77 (dd, 1 H, J = 15.4, 5.3 Hz, H-3), 7.20-7.31 (m, 8 H, Ar), 7.40-7.42 (m, 2 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 13.7 (3 x CH_2 *n*-Bu), 13.8 (3 x CH_3 *n*-Bu), 24.1 (CH_2 piperidina), 25.3 (3 x CH_2 *n*-Bu), 25.9 (2 x CH_2 piperidina), 26.6 (3 x CH_2 *n*-Bu), 54.4 (2 x CH_2 piperidina), 57.3 (OMe), 62.3 (C-1'), 71.7 (C-1), 74.4 (C-4), 82.7 (C_a), 125.7 (C-3), 126.1 (2 x Ar), 127.1 (Ar), 127.3 (2 x Ar), 128.1 (2 x Ar), 128.4 (2 x Ar), 128.5 (Ar), 136.2 (Ar), 136.4 (C-2), 143.3 (Ar), 169.7 (C=O). IR (película): 2950, 2925, 2856, 1750, 1669, 1602, 1493, 1455, 1377, 1341, 1259, 1197, 1174, 1113, 1080, 998, 966, 888, 733, 698 cm^{-1} . MS (ES) m/z 1233 [$2\text{M} + \text{H} + \text{H}_2\text{O}$] $^+$ (100%).

Datos de **20a**: R_f 0.10 (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.47-0.50 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu), 0.81 (t, 9 H, J = 6.9 Hz, 3 x CH_3 *n*-Bu), 1.14-1.25 (m, 12 H, 6 x CH_2 *n*-Bu), 1.33-1.34 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 1.44 (m, 4 H, 2 x CH_2 piperidina), 2.26-2.28 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 2.34-2.38 (m, 1 H, H-1'), 2.42-2.43 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 2.53-2.58 (m, 1 H, H-1'), 3.38 (s, 3 H, OMe), 4.74 (s, 1 H, H_a), 4.98 (d, 1 H, J = 5.2 Hz, H-4), 5.50 (ddd, 1 H, J = 15.2, 5.3,

0.6 Hz, H-2), 5.54 (m, 1 H, H-1), 5.60 (dd, 1 H, $J = 15.3$, 5.3 Hz, H-3), 7.13-7.26 (m, 8 H, Ar), 7.36-7.38 (m, 2 H, Ar). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 13.7 (3 x CH_2 *n*-Bu), 13.8 (3 x CH_3 *n*-Bu), 24.2 (CH_2 piperidina), 25.3 (3 x CH_2 *n*-Bu), 26.0 (2 x CH_2 piperidina), 26.6 (3 x CH_2 *n*-Bu), 54.7 (2 CH_2 piperidina), 57.4 (OMe), 62.5 (metileno), 71.4 (C-1), 74.3 (C-4), 82.7 (C_α), 125.4 (C-3), 126.2 (2 x Ar), 127.1 (Ar), 127.2 (2 x Ar), 128.1 (2 x Ar), 128.4 (2 x Ar), 128.5 (Ar), 136.0 (Ar), 136.2 (C-2), 143.3 (Ar), 169.8 (C=O). IR (película): 2926, 2856, 1732, 1666, 1601, 1489, 1455, 1376, 1262, 1197, 1172, 1113, 1072, 1026, 970, 888, 791, 736, 699 cm^{-1} .



2.10.10.2. Síntesis de (2S)Metoxi(fenil)acetato de (+)-(1S,2E,4R)-4-(1-naftil)-1-(piperidin-1-ilmetil)-4-(tributilsililoxy)but-2-en-1-ilo, 19b, y (2R)Metoxi(fenil)acetato de (1S,2E,4R)-4-(1-naftil)-1-(piperidin-1-ilmetil)-4-(tributilsililoxy)but-2-en-1-ilo, 20b.



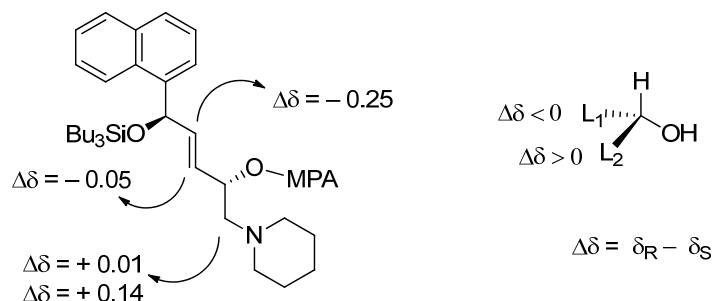
A partir del alcohol **ent-10b** (14.0 mg, 0.027 mmol, 1.0 equiv), (+)-MPA (5.0 mg, 0.030 mmol, 1.1 equiv), DCC (6.0 mg, 0.027 mmol, 1.0 equiv) y una cantidad catalítica de DMAP, siguiendo el procedimiento general, y tras purificación cromatográfica (50% EtOAc-hexano – 10% MeOH-EtOAc) se obtuvo el éster **19b** (14 mg, 79%) como aceite amarillo, ligeramente impuro.

A partir del alcohol **ent-10b** (11.0 mg, 0.022 mmol, 1.0 equiv), (±)-MPA (4.0 mg, 0.024 mmol, 1.1 equiv), DCC (5.0 mg, 0.022 mmol, 1.0 equiv) y una cantidad catalítica de DMAP, siguiendo el procedimiento general, y tras purificación cromatográfica (50% EtOAc-hexano – 10% MeOH-EtOAc) se obtuvo una mezcla 43:57 de los ésteres **19b** y **20b** (11 mg, 75%) como aceite amarillo.

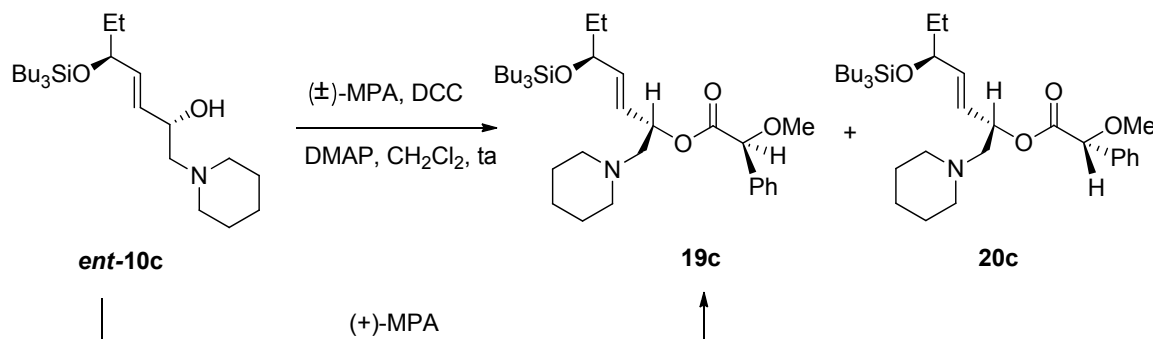
Datos de **19b**: R_f 0.11 (50% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} +58.7$ ($c = 0.50$). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.48-0.54 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu), 0.77 (t, 9 H, $J = 6.9$ Hz, 3 x CH_3 *n*-Bu), 1.17-1.20 (m, 12 H, 6 x CH_2 *n*-Bu), 1.20-1.27 (m, 6 H, 3 x CH_2 piperidina), 2.02-2.04 (m, 2 H, CH_2 piperidina),

2.23-2.26 (m, 3 H, CH₂ piperidina + H-1'), 2.37-2.42 (m, 1 H, H-1'), 3.29 (s, 3 H, OMe), 4.64 (s, 1 H, H_a), 5.46-5.51 (m, 1 H, H-1), 5.78 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz, H-4), 5.76 (ddd, 1 H, $J = 15.8, 12.4, 4.9$ Hz, H-2), 5.96 (dd, 1 H, $J = 15.2, 4.3$ Hz, H-3), 7.22-7.23 (m, 2 H, Ar), 7.35-7.37 (m, 2 H, Ar), 7.39-7.41 (m, 1 H, Ar), 7.42-7.45 (m, 3 H, Ar), 7.54 (d, 1 H, $J = 6.6$ Hz, Ar), 7.74 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz, Ar), 7.81-7.84 (m, 1 H, Ar), 8.08-8.11 (m, 1 H, Ar). **¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC** δ 13.67 (3 x CH₂ *n*-Bu), 13.70 (3 x CH₃ *n*-Bu), 25.3 (3 x CH₂ *n*-Bu), 25.9 (3 x CH₂ piperidina), 26.5 (3 x CH₂ *n*-Bu), 54.4 (2 x CH₂ piperidina), 57.3 (OMe), 62.3 (C-1'), 71.8 (C-1), 72.6 (C-4), 82.6 (C_a), 124.1 (Ar), 124.3 (Ar), 125.3 (Ar), 125.4 (2 C Ar), 125.6 (Ar), 126.0 (C-2), 127.2 (2 C Ar), 127.4 (Ar), 127.9 (Ar), 128.3 (Ar), 128.6 (Ar), 130.3 (Ar), 133.9 (Ar), 135.9 (C-3), 136.3 (Ar), 138.9 (Ar), 169.7 (C=O). **IR** (película): 2926, 2856, 2756, 2086, 1755, 1705, 1669, 1598, 1512, 1496, 1455, 1408, 1377, 1342, 1298, 1260, 1197, 1171, 1110, 1077, 1029, 996, 966, 890, 800, 777, 731, 698 cm⁻¹. **EMAR (ES)**: calculado para C₄₁H₆₀NO₄Si [M+H]⁺ 658.4292, encontrado 658.4297.

Datos de **20b** (de la mezcla): **R_f** 0.11 (50% EtOAc-hexano). **¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY** δ 0.48-0.54 (m, 6 H, 3 x CH₂ *n*-Bu), 0.77 (t, 9 H, $J = 6.9$ Hz, 3 x CH₃ *n*-Bu), 1.17-1.20 (m, 12 H, 6 x CH₂ *n*-Bu), 1.40-1.41 (m, 6 H, 3 x CH₂ piperidina), 2.23-2.25 (m, 4 H, 2 x CH₂ piperidina), 2.38-2.39 (m, 2 H, H-1'), 3.30 (s, 3 H, OMe), 4.68 (s, 1 H, H_a), 5.46-5.51 (m, 1 H, H-1), 5.67 (m, 1 H, H-4), 5.70-5.72 (m, 1 H, H-2 y H-3), 7.22-7.23 (m, 2 H, Ar), 7.35-7.37 (m, 2 H, Ar), 7.39-7.41 (m, 1 H, Ar), 7.42-7.45 (m, 3 H, Ar), 7.54 (d, 1 H, $J = 6.6$ Hz, Ar), 7.74 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz, Ar), 7.81-7.84 (m, 1 H, Ar), 8.03 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, Ar). Datos parciales de **¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC** δ 13.6 (3 x CH₂ *n*-Bu), 13.7 (3 x CH₃ *n*-Bu), 25.3 (3 x CH₂ *n*-Bu), 26.0 (3 x CH₂ piperidina), 26.5 (3 x CH₂ *n*-Bu), 54.6 (2 x CH₂ piperidina), 57.4 (OMe), 62.5 (C-1'), 71.4 (C-1), 72.5 (C-4), 82.8 (C_a), 169.8 (C=O). Los carbonos aromáticos se superponen a los de **19b**.



2.10.10.3. Síntesis de (2S)Metoxi(fenil)acetato de (+)-(1S,2E,4S)-1-(piperidin-1-ilmetil)-4-(tributilsililoxi)hex-2-en-1-ilo, 19c, y (2R)Metoxi(fenil)acetato de (1S,2E,4S)-1-(piperidin-1-ilmetil)-4-(tributilsililoxi)hex-2-en-1-ilo, 20c.



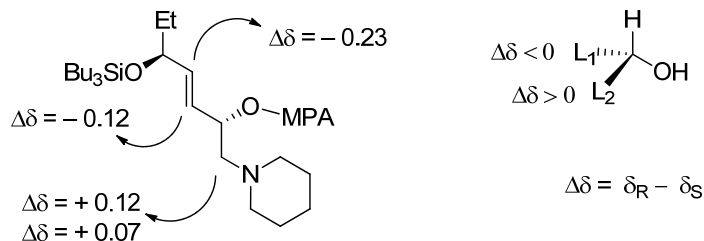
A partir del alcohol **ent-10c** (10.0 mg, 0.024 mmol, 1.0 equiv), (+)-MPA (6.0 mg, 0.036 mmol, 1.5 equiv), DCC (7.0 mg, 0.034 mmol, 1.4 equiv) y una cantidad catalítica de DMAP, siguiendo el procedimiento general, y tras purificación cromatográfica (50% EtOAc-hexano – 10% MeOH-EtOAc) se obtuvo el éster **19c** (10 mg, 77%) como aceite amarillo.

En un experimento paralelo a partir del alcohol **ent-10c** (16.0 mg, 0.039 mmol, 1.0 equiv), (±)-MPA (10.0 mg, 0.058 mmol, 1.5 equiv), DCC (11.0 mg, 0.055 mmol, 1.4 equiv) y una cantidad catalítica de DMAP, siguiendo el procedimiento general, y tras purificación cromatográfica (50% EtOAc-hexano – 10% MeOH-EtOAc) se obtuvo una mezcla 40:60 de los ésteres **19c** y **20c** (17 mg, 77%) como aceite amarillo.

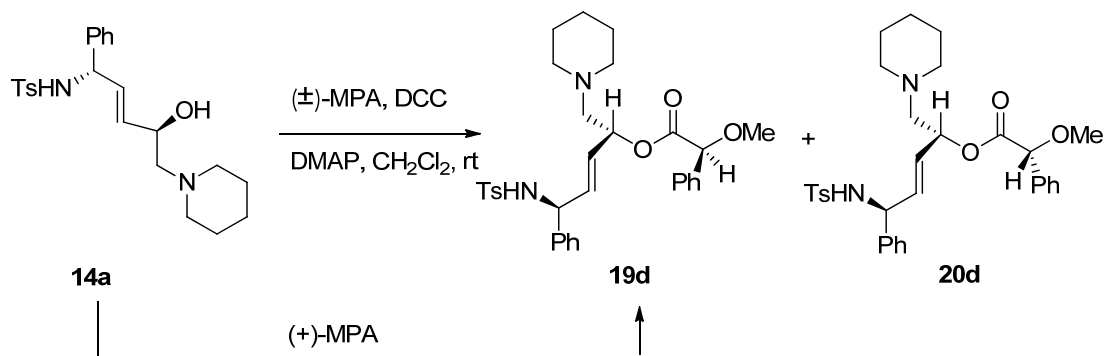
Datos de **19c**: R_f 0.20 (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.52-0.55 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu), 0.77 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, H-6), 0.86 (t, 9 H, J = 6.9 Hz, 3 x CH_3 *n*-Bu), 1.23-1.29 (m, 12 H, 6 x CH_2 *n*-Bu), 1.30-1.33 (m, 6 H, 3 x CH_2 piperidina), 1.37-1.47 (m, 2 H, H-5), 2.03-2.13 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 2.25-2.30 (m, 3 H, CH_2 piperidina + H-1'), 2.41-2.45 (m, 1 H, H-1'), 3.42 (s, 3 H, OMe), 3.97 (q, 1 H, J = 6.0 Hz, H-4), 4.73 (s, 1 H, H_a), 5.51-5.54 (m, 2 H, H-1 y H-2), 5.64 (dd, 1 H, J = 14.0, 5.9 Hz, H-3), 7.27-7.35 (m, 3 H, Ar), 7.44-7.45 (m, 2 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 9.4 (C-6), 13.80 (3 x CH_2 *n*-Bu), 13.83 (3 x CH_3 *n*-Bu), 25.4 (3 x CH_2 *n*-Bu), 25.9 (3 x CH_2 piperidina), 26.7 (3 x CH_2 *n*-Bu), 30.9 (C-5), 54.5 (2 x CH_2 piperidina), 57.4 (OMe), 62.5 (C-1'), 72.0 (C-1), 73.7 (C-4), 82.8 (C_a), 126.1 (C-2), 127.3-136.5 (6 C Ar), 136.7 (C-3), 169.8 (C=O). IR (película): 2954, 2926, 2868, 2856, 1750, 1734, 1646, 1495, 1456, 1409, 1377, 1349, 1298, 1259, 1198, 1174, 1153, 1115, 1075, 1045, 997, 969, 886, 788, 732, 697 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{58}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 560.4135, encontrado 560.4127.

Datos parciales de **20c** (de la mezcla): R_f 0.20 (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.49-0.53 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu), 0.68 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, H-6), 0.86 (t, 9 H, J = 6.9 Hz, 3 x CH_3 *n*-Bu), 1.21-1.30 (m, 12 H, 6 x CH_2 *n*-Bu), 1.30-1.33 (m, 6 H, 3 x CH_2 piperidina), 1.44-1.47 (m, 2 H, H-5), 2.28-2.29 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 2.34 (dd, 1 H, J = 13.3, 3.6 Hz, H-1'), 2.39-2.48 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 2.53-2.57 (m, 1 H, H-1'), 3.42 (s, 3 H, OMe), 3.84-3.88 (m, 1 H, H-4), 4.76 (s, 1 H, H_a), 5.40-5.42 (m, 2 H, H-2 y H-3), 5.49-5.54 (m, 1 H, H-1), 7.27-7.35 (m, 3 H, Ar),

7.44-7.45 (m, 2 H, Ar). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 9.3 (C-6), 13.80 (3 x CH_2 *n*-Bu), 13.83 (3 x CH_3 *n*-Bu), 25.4 (3 x CH_2 *n*-Bu), 26.0 (3 x CH_2 piperidina), 26.6 (3 x CH_2 *n*-Bu), 29.7 (C-5), 54.7 (2 x CH_2 piperidina), 57.4 (OMe), 62.7 (C-1'), 71.8 (C-1), 73.6 (C-4), 82.8 (C_α), 125.9 (C-2), 127.3-136.0 (6 C Ar), 136.4 (C-3), 169.8 (C=O).



2.10.10.4. Síntesis de (2S)Metoxi(fenil)acetato de (+)-(1R,2E,4S)-4-fenil-1-(piperidin-1-ilmetil)-4-(tosilamino)but-2-en-1-ilo, 19d, y (2R)Metoxi(fenil)acetato de (1R,2E,4S)-4-fenil-1-(piperidin-1-ilmetil)-4-(tosilamino)but-2-en-1-ilo, 20d.



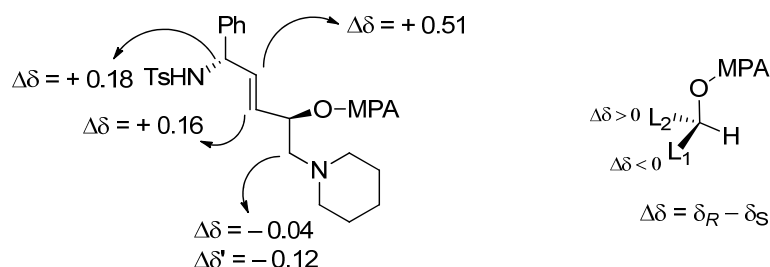
A partir del alcohol **14a** (30 mg, 0.072 mmol, 1.0 equiv), (+)-MPA (13 mg, 0.080 mmol, 1.1 equiv), DCC (15 mg, 0.072 mmol, 1.0 equiv) y una cantidad catalítica de DMAP, siguiendo el procedimiento general, y tras purificación cromatográfica (50% EtOAc-hexano – 10% MeOH-EtOAc) se obtuvo el éster **19d** (25 mg, 63%) como aceite incoloro.

En un experimento paralelo a partir del alcohol **14a** (23 mg, 0.055 mmol, 1.0 equiv), (±)-MPA (10 mg, 0.061 mmol, 1.1 equiv), DCC (11 mg, 0.055 mmol, 1.0 equiv) y una cantidad catalítica de DMAP, siguiendo el procedimiento general, y tras purificación cromatográfica (50% EtOAc-hexano – 10% MeOH-EtOAc) se obtuvo una mezcla 50:50 de los ésteres **19c** y **20c** (20 mg, 67%) como aceite amarillo.

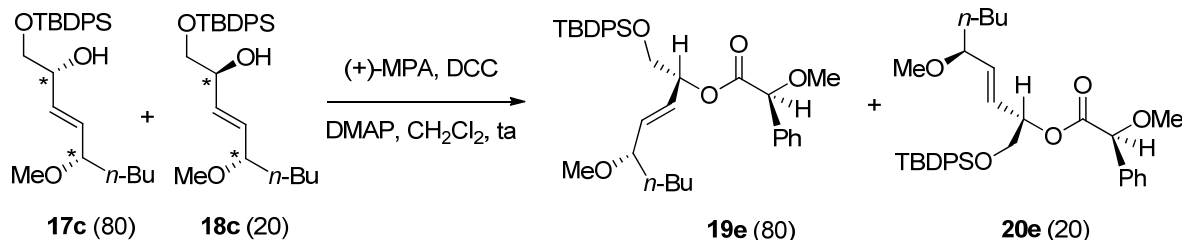
Datos de **19d** (de la mezcla): R_f 0.29 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ -0.7 (c = 0.72). ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 1.30-1.37 (m, 4 H, 2 x CH_2 piperidina), 1.44-1.48 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 2.16-2.19 (m, 1 H, CH_2), 2.21-2.32 (m, 2 H, CH_2 piperidina), 2.34-2.42 (m, 3 H, CH_2 piperidina y metileno), 2.37 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 3.37 (s, 3 H, OMe), 4.70 (s, 1 H, H_α), 4.70 (d, 1 H, J = 6.0 Hz, H-4), 5.09 (dd, 1 H, J = 14.1, 6.6 Hz, H-3), 5.31 (ddd, 1 H, J = 15.4, 5.2, 1.1 Hz, H-2), 5.32-5.40 (m, 1 H, H-1), 6.92-6.94 (m, 2 H, Ar), 7.15-7.20 (m, 5 H, Ar), 7.23-7.25 (m, 3 H, Ar), 7.35-7.36 (m, 2 H, Ar), 7.51 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*-Tol). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 21.5 (CH_3

p-Tol), 24.0 (CH₂ piperidina), 25.7 (2 x CH₂ piperidina), 54.6 (2 x CH₂ piperidina), 57.4 (OMe), 58.6 (C-4), 61.8 (metileno), 70.6 (C-1), 82.4 (C_α), 126.9 (2 x Ar), 127.14 (2 x Ar), 127.4 (2 x Ar), 127.7 (Ar), 128.52 (2 x Ar), 128.57 (2 x Ar), 128.8 (Ar), 129.2 (C-2), 129.4 (2 x Ar), 130.3 (C-3), 136.3 (Ar), 137.6 (Ar), 139.21 (Ar), 143.2 (Ar), 169.6 (C=O).

Datos de **20d** (de la mezcla): *R*_f 0.29 (20% EtOAc-hexano). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 1.24-1.29 (m, 2 H, CH₂ piperidina), 1.30-1.37 (m, 4 H, 2 x CH₂ piperidina), 2.06 (m, 2 H, CH₂ piperidina), 2.13-2.15 (m, 1 H, metileno), 2.21-2.32 (m, 3 H, CH₂ piperidina + metileno), 2.38 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.38 (s, 3 H, OMe), 4.72 (s, 1 H, H_α), 4.88 (t, 1 H, *J* = 6.5 Hz, H-4), 5.32-5.40 (m, 1 H, H-1), 5.47 (dd, 1 H, *J* = 15.6, 5.5 Hz, H-2), 5.60 (ddd, 1 H, *J* = 15.4, 5.8, 0.9 Hz, H-3), 7.02-7.04 (m, 2 H, Ar), 7.15-7.20 (m, 5 H, Ar), 7.27-7.30 (m, 3 H, Ar), 7.39-7.41 (m, 2 H, Ar), 7.58 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*-Tol). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 21.5 (CH₃ *p*-Tol), 24.1 (2 x CH₂ piperidina), 25.9 (CH₂ piperidina), 54.5 (2 x CH₂ piperidina), 57.3 (OMe), 58.7 (C-4), 62.0 (metileno), 71.3 (C-1), 82.6 (C_α), 127.0 (2 x Ar), 127.17 (2 x Ar), 127.18 (2 x Ar), 127.8 (Ar), 128.46 (2 x Ar), 128.63 (2 x Ar), 128.59 (Ar), 129.2 (C-2), 129.4 (2 x Ar), 131.6 (C-3), 136.2 (Ar), 137.7 (Ar), 139.25 (Ar), 143.2 (Ar), 169.7 (C=O). IR (película): 3271, 3063, 3031, 2930, 2854, 1748, 1673, 1599, 1494, 1454, 1261, 1160, 1094, 1028, 996, 970, 814, 736, 699, 666, 565 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₃₂H₃₉N₂O₅S [M+H]⁺ 563.2580, encontrado 563.2546.



2.10.10.5. Síntesis de (2*S*)Metoxi(fenil)acetato de (2*R*,3*E*,5*S*)-1-(*terc*-butildifenilsililo)-5-metoxinon-3-en-2-ilo, **19e**, y (2*S*)Metoxi(fenil)acetato de (2*S*,3*E*,5*S*)-1-(*terc*-butildifenilsililo)-5-metoxinon-3-en-2-ilo, **20e**.

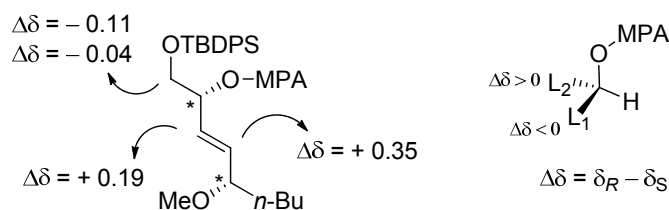


A partir de una mezcla de los alcoholes **17c:18c** en proporción desconocida (10.0 mg, 0.024 mmol, 1.0 equiv), (+)-MPA (6.0 mg, 0.036 mmol, 1.5 equiv), DCC (7.0 mg, 0.034 mmol, 1.4 equiv) y una cantidad catalítica de DMAP, siguiendo el procedimiento general, y tras purificación

cromatográfica (50% EtOAc-hexano – 10% MeOH-EtOAc) se obtuvo una mezcla 80:20 de los ésteres **19e** y **20e** (17 mg, 77%) como aceite amarillo.

Datos de **19e** (de la mezcla): R_f 0.20 (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz), **COSY** δ 0.80 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, H-9), 1.02 (s, 9 H, 3 x CH_3 *t*-Bu), 1.08-1.23 (m, 5 H, H-6a, H-7 y H-8), 1.30-1.39 (m, 1 H, H-6b), 2.98 (s, 3 H, OMe), 3.25 (q, 1 H, $J = 6.2$ Hz, H-5), 3.38 (s, 3 H, $\text{C}_\alpha\text{OMe}$), 3.71 (dd, 2 H, $J = 6.2, 3.4$ Hz, H-1), 4.68 (s, 1 H, H_α), 5.12 (dd, 1 H, $J = 15.4, 7.8$ Hz, H-4), 5.37 (dd, 1 H, $J = 15.4, 6.2$ Hz, H-3), 5.42-5.46 (m, 1 H, H-2), 7.27-7.45 (m, 11 H, Ar), 7.64-7.66 (m, 2 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz), **HSQC** δ 14.0 (C-9), 19.2 (C *t*-Bu), 22.56 (C-8), 26.7 (3 x CH_3 *t*-Bu), 27.3 (C-7), 34.8 (C-6), 56.0 (OMe), 57.36 (OMeC_α), 65.3 (C-1), 74.8 (C-2), 81.5 (C-5), 82.4 (C_α), 126.9 (C-3), 127.2 (Ar), 127.7 (5 x Ar), 128.6 (2 x Ar), 128.69 (Ar), 129.75 (Ar), 129.79 (Ar), 133.2 (Ar), 133.3 (Ar), 134.7 (C-4), 135.54 (2 x Ar), 135.60 (2 x Ar), 136.2 (Ar), 169.7 (C=O). **IR** (película): 2956, 2930, 2868, 2858, 1754, 1648, 1646, 1464, 1428, 1409, 1361, 1260, 1174, 1114, 1030, 998, 973, 824, 740, 702, 613 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{NaO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 597.3012, encontrado 597.3009.

Datos parciales de **20e** (de la mezcla): R_f 0.20 (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz), **COSY** δ 0.80 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, H-9), 0.94 (s, 9 H, 3 x CH_3 *t*-Bu), 1.08-1.23 (m, 5 H, H-6a, H-7 y H-8), 1.30-1.39 (m, 1 H, H-6b), 3.11 (s, 3 H, OMe), 3.23-3.28 (m, 1 H, H-5), 3.41 (s, 3 H, $\text{C}_\alpha\text{OMe}$), 3.60 (dd, 1 H, $J = 8.6, 4.4$ Hz, H-1a), 3.67 (dd, 1 H, $J = 11.0, 4.1$ Hz, H-1b), 4.78 (s, 1 H, H_α), 5.47 (dd, 1 H, $J = 14.5, 6.8$ Hz, H-4), 5.56 (dd, 1 H, $J = 15.6, 6.3$ Hz, H-3), 5.42-5.46 (m, 1 H, H-2), 7.27-7.45 (m, 11 H, Ar), 7.55-7.58 (m, 2 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz), **HSQC** δ 14.0 (C-9), 19.2 (C *t*-Bu), 22.60 (C-8), 26.6 (3 x CH_3 *t*-Bu), 27.3 (C-7), 35.0 (C-6), 56.2 (OMe), 57.44 (OMeC_α), 65.3 (C-1), 74.8 (C-2), 81.6 (C-5), 82.4 (C_α), 126.9 (C-3), 127.1 (Ar), 127.7 (5 x Ar), 128.6 (2 x Ar), 128.64 (Ar), 129.68 (Ar), 129.72 (Ar), 133.2 (Ar), 133.3 (Ar), 134.7 (C-4), 135.52 (2 x Ar), 135.55 (2 x Ar), 136.2 (Ar), 169.7 (C=O).

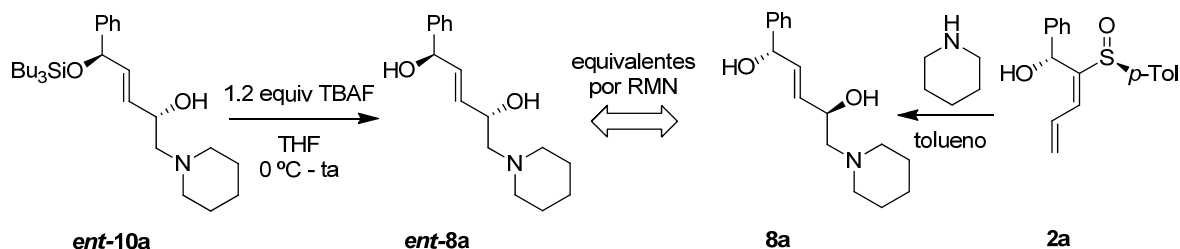


2.10.11. Procedimiento general de desililación con TBAF.

Sobre una disolución fría (0 °C) del producto de partida en THF (10 mL/mmol) se añadió TBAF (2.5 equiv 1M en THF). Se dejó a la mezcla alcanzar temperatura ambiente y se agitó hasta la desaparición del producto de partida (CCF). La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (2 mL/mmol) y se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró por una columna corta de gel de sílice. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice empleando un gradiente de los disolventes adecuados.

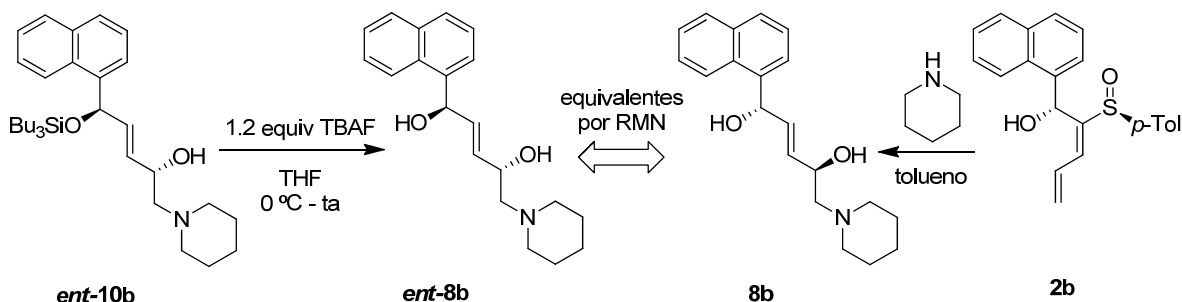
2.10.11.1. Desililación de (+)-(2*S*,3*E*,5*R*)-5-Fenil-1-(piperidin-1-il)-5-(tributilsililo)pent-3-en-2-ol, *ent*-10a.

A partir del silil éter *ent*-10a (16 mg, 0.032 mmol, 1.0 equiv) y TBAF (25 mg, 0.090 mmol, 2.5 equiv) en THF, siguiendo el procedimiento general (1 d) y tras purificación cromatográfica (CH₂Cl₂ – 20% EtOH-CH₂Cl₂), se obtuvo *ent*-8a (10 mg, 80%) como un aceite incoloro, con idénticos datos espectroscópicos a **8a**, obtenido éste a partir de **2a**.



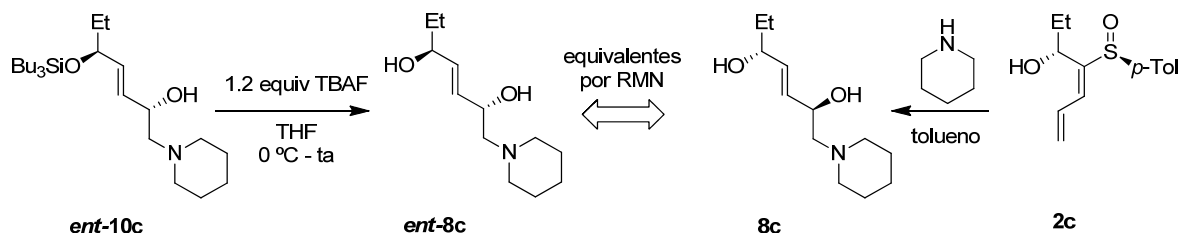
2.10.11.2. Desililación de (+)-(2*S*,3*E*,5*R*)-5-(1-Naftil)-1-(piperidin-1-il)-5-(tributilsililo)pent-3-en-2-ol, *ent*-10b.

A partir del silil éter *ent*-10b (18 mg, 0.030 mmol, 1.0 equiv) y TBAF (25 mg, 0.090 mmol, 2.5 equiv) en THF, siguiendo el procedimiento general (1 d) y tras purificación cromatográfica (CH₂Cl₂ – 20% EtOH-CH₂Cl₂), se obtuvo *ent*-8b (10 mg, 80%) como un aceite incoloro, con idénticos datos espectroscópicos a **8b**, obtenido éste a partir de **2b**.



2.10.11.3. Desililación de (2*S*,3*E*,5*S*)-1-(Piperidin-1-il)-5-(tributilsililo)hept-3-en-2-ol, *ent*-10c.

A partir del silil éter *ent*-10c (11 mg, 0.027 mmol, 1.0 equiv) y TBAF (21 mg, 0.067 mmol, 2.5 equiv) en THF, siguiendo el procedimiento general (1 d) y tras purificación cromatográfica (CH₂Cl₂ – 20% EtOH-CH₂Cl₂), se obtuvo *ent*-8c (5 mg, 87%) como un aceite incoloro, con idénticos datos espectroscópicos a **8c**, obtenido éste a partir de **2c**.



Capítulo 3

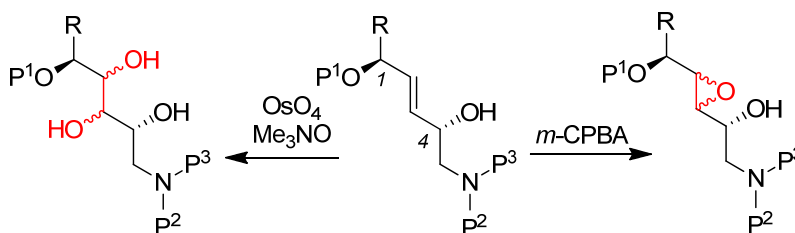
REACTIVIDAD DE 2-ALQUEN-1,4-DIOLES ÓPTICAMENTE PUROS

3.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

Como ya se ha indicado anteriormente, los 2-alquen-1,4-dioles son estructuras muy valiosas, por estar presentes en numerosos productos naturales y por la reactividad que presentan para generar nuevas estructuras derivadas por funcionalización.

En este capítulo se estudiará la reactividad del doble enlace, intentando aprovechar la quiralidad previa existente en la molécula para efectuar transformaciones en la olefina buscando procesos de funcionalización estereoselectiva, estudiando dos reacciones típicas de olefinas, como son la epoxidación y la dihidroxilación. Se empleará variabilidad estructural, tanto en la posición alílica (R) como en los posibles grupos protectores sobre oxígeno (P¹) y nitrógeno (P², P³) (Esquema 3.1).

Esquema 3.1



3.2. ANTECEDENTES DE LA EPOXIDACIÓN DE 2-ALQUEN-1,4-DIOLES.

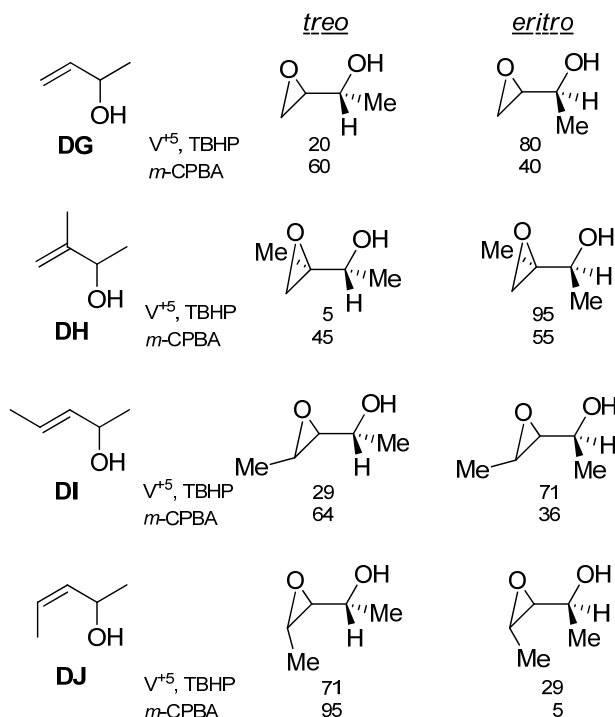
La epoxidación de olefinas es probablemente una de las reacciones más estudiadas en química orgánica, ya que permite de forma sencilla la funcionalización directa de dos átomos de carbono, generando dos carbonos con hibridación sp³ controlando la estereoquímica relativa de ambos centros por ser un proceso sincrónico.⁹⁰ Normalmente, en olefinas ricas en electrones y no desactivadas por la presencia de un grupo electroattractor en posición α-β, el doble enlace actúa como nucleófilo, siendo necesaria una fuente de oxígeno que actúa como electrófilo, lo que se conoce como epoxidación electrófila. Esta fuente de oxígeno es y ha sido muy diversa, pero casi siempre se trata de derivados de peróxidos, como peróxido de hidrógeno (H₂O₂), ácidos peroxicarboxílicos como ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA)⁹¹ o peróxidos de alquilo como hidroperóxido de *t*-butilo (TBHP).

⁹⁰ Para las revisiones más importantes de epoxidación ver: (a) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307-1370. (b) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2341-2372. (c) McGarrigle, E. M.; Gilheany, D. G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1563-1602. (d) Xia, Q. H.; Ge, H. Q.; Ye, C. P.; Liu, Z. M.; Su, K. X. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1603-1662. (e) Wong, O. A.; Shi, Y. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3958-3987.

⁹¹ En el año 1909 Prilezhaev publica la epoxidación de olefinas con *m*-CPBA, conociéndose como reacción de Prilezhaev. Ver: Prilezhaev, N. *Ber.* **1909**, 42, 4811-4815.

Este proceso comienza a ser aplicado en alcoholes alílicos a partir de los años 70, cuando distintos grupos, como los de Sharpless,⁹² Mihelich⁹³ o Narula⁹⁴ empiezan a utilizar metales de transición (especialmente Mo y V) como catalizadores del proceso. Primero utilizan alcoholes alílicos primarios y posteriormente se amplía al uso de alcoholes alílicos secundarios **DG-DJ** que poseen un centro estereogénico, trabajando primero con sustratos racémicos y posteriormente con compuestos ópticamente activos. Se obtienen buenos resultados en el estereocontrol de la formación del epóxido, si bien es fuertemente dependiente del sustrato, consiguiendo mejores resultados para olefinas *Z* que para las *E* (Esquema 3.2).

Esquema 3.2



El uso de metales de transición como catalizadores del proceso abre la puerta al empleo de ligandos quirales que permiten una epoxidación enantioselectiva tanto de alcoholes alílicos primarios como de alcoholes alílicos secundarios racémicos (a través de una resolución cinética). Esta metodología, pionera en su momento, fue desarrollada por el grupo del profesor K. B. Sharpless,⁹⁵ merecedor del premio Nobel de Química en el año 2001, en gran medida por la

⁹² (a) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136-6137. (b) Rossiter, B. E.; Verhoeven, T. R.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4733-4736. (c) Sharpless, K. B.; Verhoeven, T. R. *Aldrichimica Acta*, **1979**, *12*, 63-74. (d) Tanaka, S.; Yamamoto, H.; Nozaki, H.; Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C.; Cutting, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5254-5255.

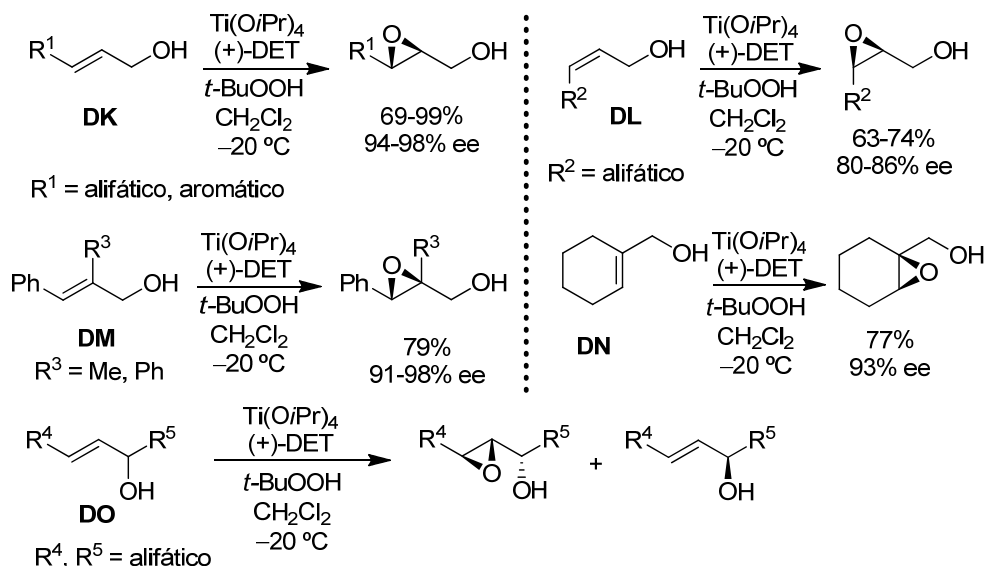
⁹³ Mihelich, E. D. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4729-4732.

⁹⁴ Narula, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5579-5582. (b) Narula, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5421-5424.

⁹⁵ (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976. (b) Martin, V. S.; Woodard, S. S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237-6240. (c) Hanson, R.

versión catalítica enantioselectiva de la epoxidación. La metodología se aplica a dobles enlaces 1,2-disustituidos **DK** y **DL**, con mejores resultados para la geometría *E* que para la *Z*, siendo especialmente útil para sustratos cíclicos **DN** y dobles enlaces trisustituidos **DM**. También es posible la resolución de alcoholes alílicos racémicos **DO** (Esquema 3.3).

Esquema 3.3



A la hora de conseguir estereocontrol en el proceso de epoxidación, además de la versión enantioselectiva descrita anteriormente, mediante el uso de complejos metálicos con ligandos quirales que generen un entorno asimétrico cercano al centro reactivo, se puede utilizar sustratos ópticamente activos e intentar aprovechar la quiralidad existente en la molécula para intentar transmitirla a los nuevos centros estereogénicos que se forman. Para sustratos cíclicos este campo ha sido muy fructífero; sin embargo, para los análogos acíclicos, debido a su mayor complejidad por el mayor número de grados de libertad y posibilidad de giro de los distintos conformeros posibles el número de ejemplos es menor.

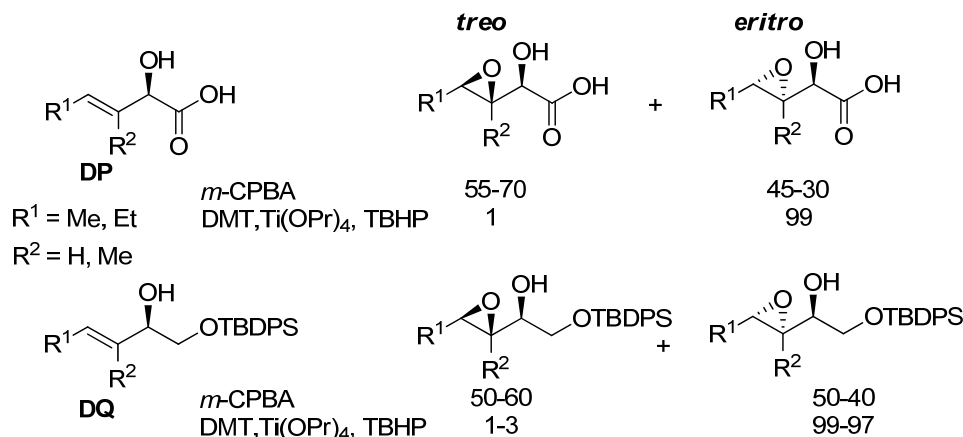
Por la simplicidad, seguridad, comodidad en su uso y por proximidad a nuestro estudio nos centraremos en el uso de *m*-CPBA como agente epoxidante. Tomando como base los primeros estudios comparativos en el uso de distintos agentes epoxidantes llevados a cabo por Sharpless,⁹² Mihelich⁹³ o Narula⁹⁴ sobre alcoholes alílicos secundarios racémicos, donde estudian la relación de epóxidos *eritro:treo* que se forman, más adelante⁹⁶ se profundiza en la epoxidación de alcoholes alílicos quirales de geometría *E* (**DP** y **DQ**), que había ofrecido peores resultados. Se estudia la influencia de diferentes sustituyentes, con idénticos resultados a los estudios previos, siendo el

M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1922-1925. (d) Gao, Y.; Klunder, J. M.; Hanson, R. M.; Masamune, H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.

⁹⁶ Warmerdam, E. G. J. C.; van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; Brussee, J.; Kruse, C. G.; van der Gen, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2539-2550.

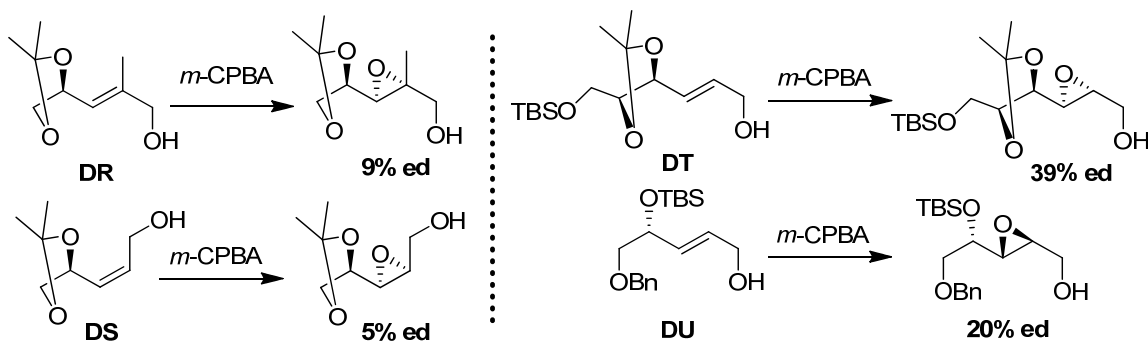
producto mayoritario el epóxido *treo*, pero con selectividad moderada por tratarse de geometría *E* (Esquema 3.4) En el esquema se ofrecen también los resultados obtenidos por epoxidación catalizada por titanio, utilizando tartrato de dimetilo (DMT) como ligando del complejo metálico.

Esquema 3.4



Centrándonos en la epoxidación de derivados de 1,4-dioles alílicos Sharpless⁹⁷ y Kibayashi⁹⁸ publicaron sendos artículos donde utilizando compuestos con un único centro estereogénico, independientemente de la geometría del doble enlace y de los grupos protectores sobre el alcohol secundario que soporta el centro estereogénico **DR-DU**, el diastereocontrol de la epoxidación era de nulo a moderado (Esquema 3.5).

Esquema 3.5



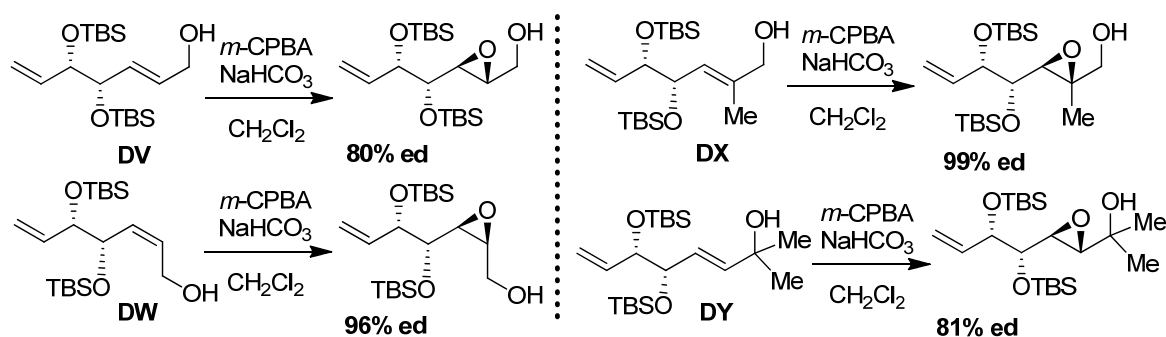
En 1993 Saito⁹⁹ incorpora un centro estereogénico extra consiguiendo excelentes resultados a favor del epóxido *anti*, razonando su obtención en base a un control del conformero mayoritario gobernado por los grupos OTBS de los alcoholes secundarios contiguos **DV-DY** (Esquema 3.6).

⁹⁷ Katsuki, T.; Lee, A. W. M.; Ma, P.; Martin, V. S.; Masamune, S.; Sharpless, K. B.; Tuddenham, D.; Walker, F. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1373-1378.

⁹⁸ Aoyagi, S.; Fujimaki, S.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 815-819.

⁹⁹ Saito, S.; Itoh, H.; Ono, Y.; Nishioka, K.; Moriwake, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 5-8.

Esquema 3.6



3.3. ANTECEDENTES DE LA DIHIDROXILACIÓN DE 2-ALQUEN-1,4-DIOLES.

La dihidroxilación de olefinas permite la funcionalización directa y simultánea de dos átomos de carbono con hibridación sp^2 , generando dos átomos de carbono con hibridación sp^3 , unidos a grupos hidroxilos.¹⁰⁰ De forma análoga a la epoxidación, para olefinas proquirales susceptibles de formarse nuevos carbonos estereogénicos la consecución de estereocontrol es de enorme importancia, desarrollándose de forma paralela a la reacción de epoxidación asimétrica, si bien no está tan limitada a la funcionalidad existente como ésta.¹⁰¹

A pesar de que la dihidroxilación directa de olefinas utilizando NaIO_4 o compuestos inorgánicos de metales de transición como OsO_4 en cantidades estequiométricas era un proceso conocido suponía un enorme coste. Buscando la variante catalítica se comienza por incluir cooxidantes inorgánicos como clorato sódico o potásico o H_2O_2 para reoxidar el glicolato de osmio y generar un ciclo catalítico, si bien los rendimientos disminuyen. Sharpless¹⁰² introduce el uso de hidroperóxido de *t*-butilo (TBHP) y el método de Upjohn¹⁰³ utiliza *N*-óxido de *N*-metilmorfolina con buenos resultados. Una vez resuelta la versión catalítica no asimétrica, Sharpless es el primero en intentar la variante enantioselectiva, utilizando piridinas quirales como ligandos con nulo resultado. Con el uso de ligandos quirales derivados de cinchona como dihidroquinidina (DHQD) y dihidroquinina (DHQ)¹⁰⁴ combinado con OsO_4 , ambos en cantidades equivalentes, obtienen excelentes resultados en términos de rendimiento y enantiocontrol. De nuevo la versión catalítica enantioselectiva se obtiene con el uso de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina como cooxidante, con disminución de enantiocontrol y rendimiento con respecto a la reacción en condiciones

¹⁰⁰ Para las revisiones más interesantes sobre dihidroxilación de olefinas ver: (a) Schroeder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187-213. (b) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547. (c) Cha, J. K.; Kim, N.-S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1761-1795.

¹⁰¹ Como ya se ha visto el mayor número de ejemplos de la epoxidación asimétrica, y sobre todo su versión catalítica se ha desarrollado sobre alcoholes alílicos, debido a los buenos resultados conseguidos sobre estos sustratos, y según muchos autores debido a la necesidad de la existencia de un grupo hidroxilo para el anclaje del agente epoxidante.

¹⁰² Sharpless, K. B.; Akashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1986-1987.

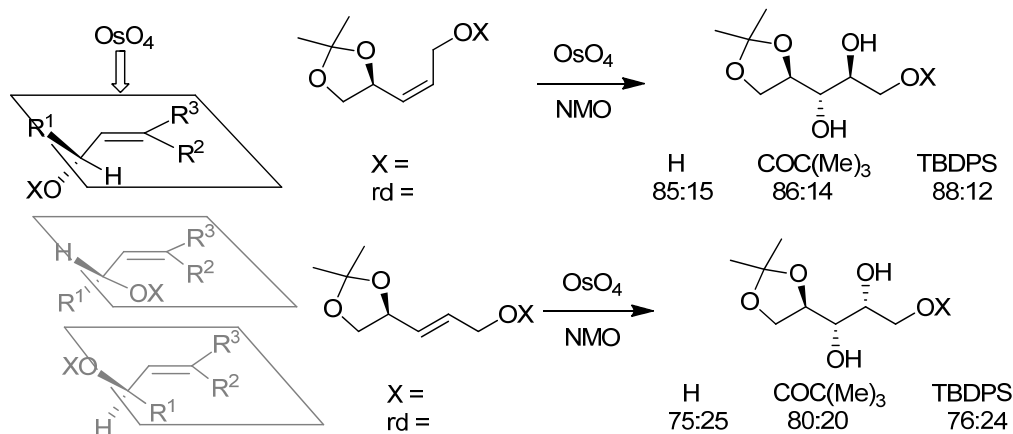
¹⁰³ VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973-1976.

¹⁰⁴ Métodos recientes emplean diaminas quirales como ligandos para la dihidroxilación asimétrica, con buenos resultados y elevado enantiocontrol. Sin embargo, la naturaleza bidentada del complejo que forman con OsO_4 impide su hidrólisis, siendo necesario cantidades equivalentes de ligando y oxidante.

estequiométricas. Estos problemas se solventan con la adición lenta de la olefina, utilizando $K_3Fe(CN)_6$ para llevar a cabo la reacción en dos fases y con el uso de $MeSO_2NH_2$ para favorecer la hidrólisis del glicolato de Osmio.¹⁰⁵

De forma análoga a la reacción de epoxidación, comienza a estudiarse el efecto de la sustitución en la posición alílica. Kishi¹⁰⁶ es uno de los primeros en proponer un modelo para explicar los datos experimentales tanto en sustratos cíclicos como acíclicos. Obtiene mejor estereocontrol para olefinas *Z* que para las *E*, controlando el hidroxilo alílico (también los silil éteres, y en menor medida acilos) la dihidroxilación *anti* a dicho grupo oxigenado. El sentido del estereocontrol se explica en base a la mayor estabilidad del conformero que adopta una disposición *S-cis* del doble enlace y el hidrógeno alílico (frente a los conformeros que eclipsan el sustituyente R o el grupo oxigenado OX). De esa forma el OsO_4 se aproxima por la cara opuesta a la que se sitúa el grupo OX. Este conformero debe ser especialmente estable para las olefinas *Z*, de ahí su mayor estereocontrol, mientras que para las olefinas *E* pueden estar presentes otros conformeros, de ahí el menor estereocontrol (Esquema 3.7).

Esquema 3.7



De forma paralela Houk¹⁰⁷ intenta explicar los resultados en base al volumen estérico del sustituyente en posición alílica, de tal forma que el orden de preferencia sería situarlo en posición *anti*, *outside* e *inside*. Para olefinas *Z* se preferirá *anti*, mientras que para olefinas *E* entrará en juego la posición *outside* (Esquema 3.8). Poco tiempo después Vedejs,¹⁰⁸ apoyándose en el

¹⁰⁵ (a) Hentges, S. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263-4265. (b) Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970. (c) Wai, J. S. M.; Marko, I.; Svendsen, J. S.; Finn, M. G.; Jacobsen, E. N.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1123-1125. (d) Hoi-Lun, K.; Sorato, C.; Ogino, Y.; Hou, C.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2999-3002. (e) Göbel, T.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1329-1331. (f) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.

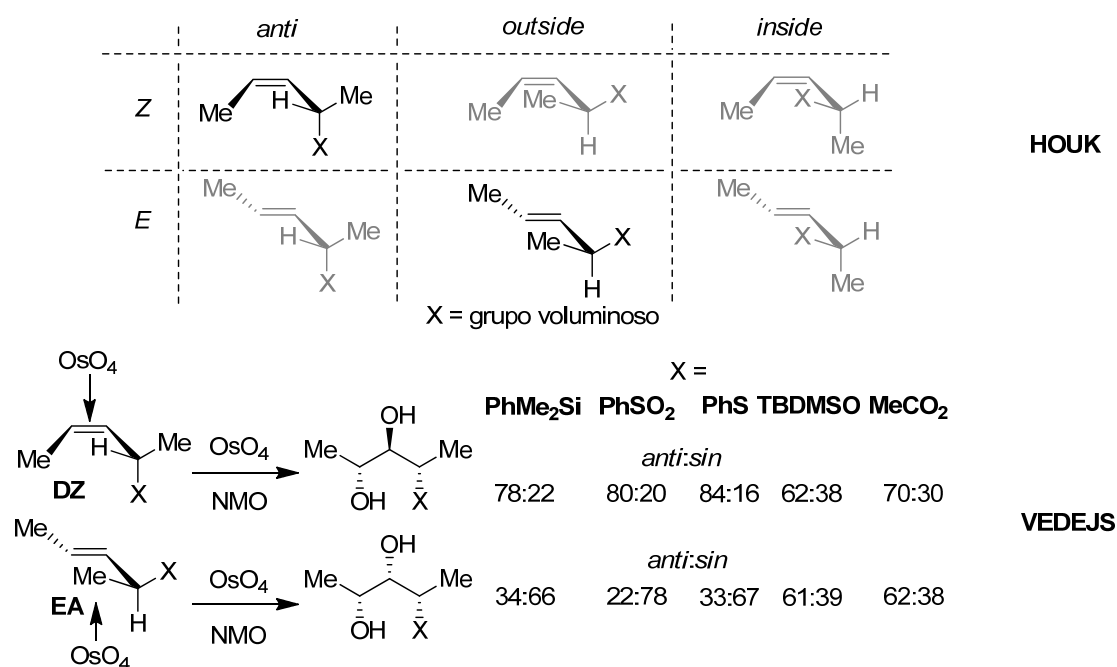
¹⁰⁶ Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247-2255.

¹⁰⁷ Houk, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y. D.; Rondan, N. G.; Jager, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880-3882.

¹⁰⁸ Vedejs, E.; McClure, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1094-1096.

estudio de Houk, estudia la dihidroxilación y epoxidación con *m*-CPBA de estructuras con diferente funcionalidad (silanos, sulfonas, alcoholes, o ésteres alílicos), **DZ** y **EA** investigando la relación *sin:anti*. Obtiene normalmente peores resultados para la dihidroxilación que para la epoxidación, con la excepción de los alcoholes alílicos protegidos (tanto ésteres como sililoxi derivados), para los cuales la dihidroxilación ofrece moderada estereoselección a favor del diol *anti* mientras que en la epoxidación la estereoselección era nula (Esquema 3.8), probablemente por no poseer un oxígeno director (como avanzamos en la referencia 101). Asimismo consigue mejores resultados para olefinas **Z** **DZ** a favor del diol *anti*, que para las **E** **EA** a favor del diol *sin* (invirtiéndose a favor del *anti* cuando X = TBDMSO, MeCO₂) (Esquema 3.8).

Esquema 3.8



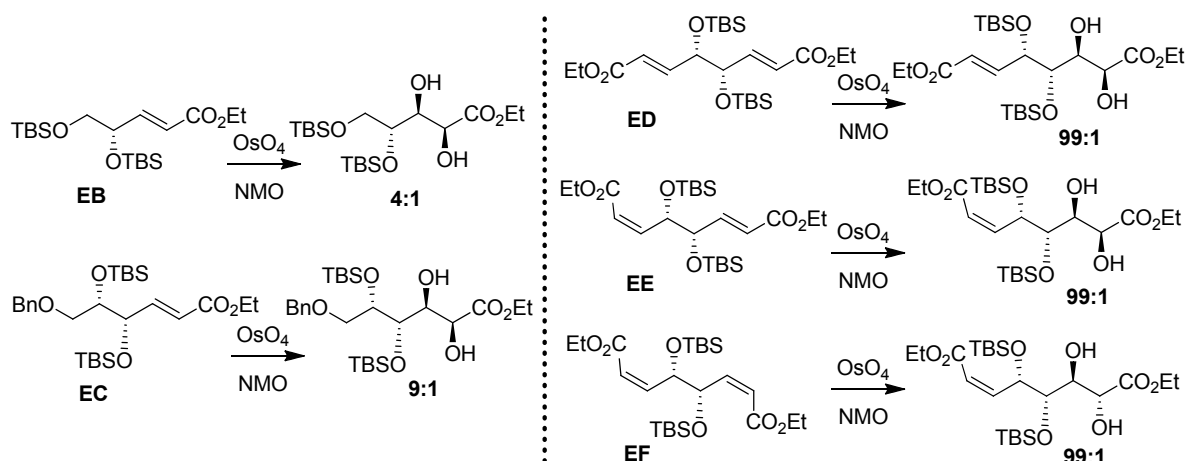
En el año 1990 Saito,¹⁰⁹ en un estudio paralelo al referenciado para la epoxidación,⁹⁹ estudia la regio- y estereoselectividad en la dihidroxilación catalizada por OsO₄ de ésteres γ -sililoxi α,β -insaturados **EB-EF**, consiguiendo excelentes resultados (hasta 99:1 a favor del diol *anti*), explicado de nuevo en base al control conformacional debido a la presencia del diol diprotectado como TBS (Esquema 3.9). Maycock en 1996 aplica esta metodología a la síntesis de una cadena de aminopoliol.¹¹⁰

¹⁰⁹ (a) Saito, S.; Morikawa, Y.; Moriwake, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5424-5426. (b) Saito, S.; Narahara, O.; Ishikawa, T.; Asahara, M.; Moriwake, T.; Gawronski, J.; Kazmierczak, F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6292-6302.

⁹⁹ Saito, S.; Itoh, H.; Ono, Y.; Nishioka, K.; Moriwake, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 5-8.

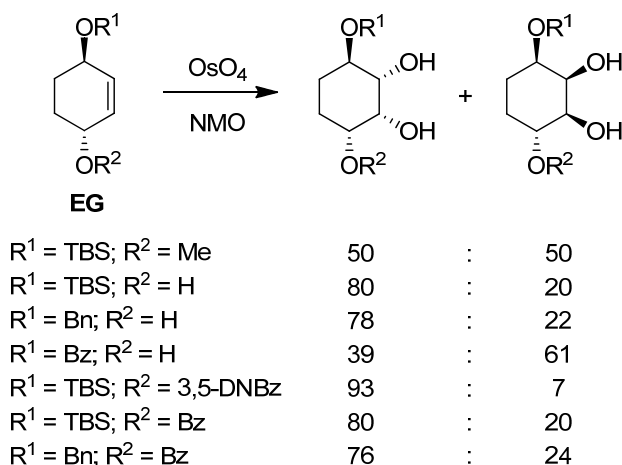
¹¹⁰ (a) Barros, M. T.; Charmier, M. A. J.; Maycock, C. D.; Pires, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7861-7874. (b) Barros, M. T.; Charmier, M. A. J.; Maycock, C. D.; Michaud, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7960-7966.

Esquema 3.9



En cuanto a la dihidroxilación de 1,4-dioles alílicos el mayor número de estudios se ha llevado a cabo en derivados cíclicos, debido a la facilidad de controlar y explicar la posible estereoselección del proceso, por el menor número de confórmeros que entrañan estos sustratos. Cabe destacar los ejemplos llevados a cabo por Fernández de la Pradilla y Plumet¹¹¹ en la dihidroxilación de 2-ciclohexen-1,4-dioles **EG**, aplicado también a la síntesis de *myo*-inositales, donde estudian la estereoselección del proceso en función del carácter electrónico y/o estérico de distintos grupos protectores de los dioles. Así concluyen que la dihidroxilación se suele producir *sin* a grupos ésteres o hidroxilos libres y *anti* a grupos voluminosos como sililoxi derivados, siendo máxima la estereoselección con la combinación de ambos factores (Esquema 3.10).

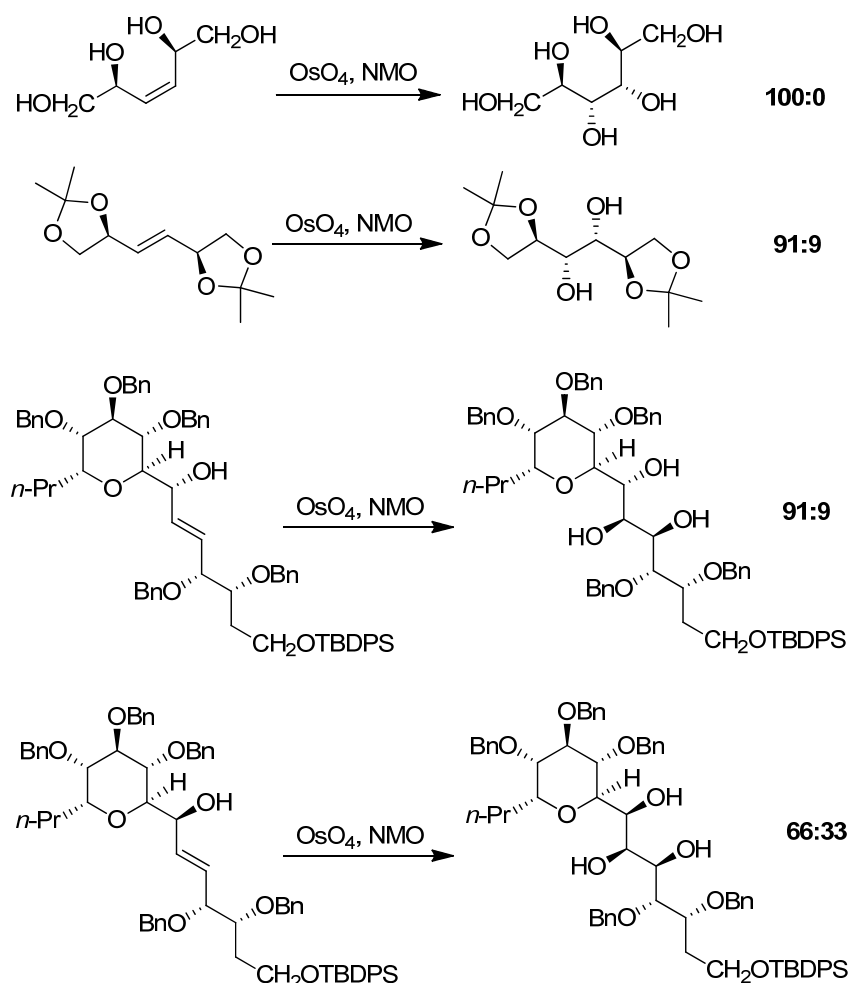
Esquema 3.10



¹¹¹ (a) Arjona, O.; de Dios, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7309-7312. (b) Arjona, O.; Candilejo, A.; de Dios, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6097-6099. (c) Arjona, O.; de Dios, A.; Plumet, J.; Saez, B. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4932-4935.

Centrándonos en sustratos acíclicos, existen contados ejemplos de dihidroxilación de 2-alquen-1,4-dioles. Kishi¹⁰⁶ en una de sus primeras publicaciones ya aporta algún ejemplo, donde se reafirma la mayor diastereoselectividad para olefinas *Z* que para las *E*. Asimismo se pone de manifiesto la importancia de la configuración relativa del 1,4-diol y la protección del grupo hidroxilo, controlando el grupo OBn más que el hidroxilo libre (a favor de la dihidroxilación *anti*). Además para el *sin*-1,4-diol el stereocontrol es total, mientras que para el *anti*-1,4-diol el stereocontrol (66:33) disminuye notablemente (Esquema 3.11).

Esquema 3.11

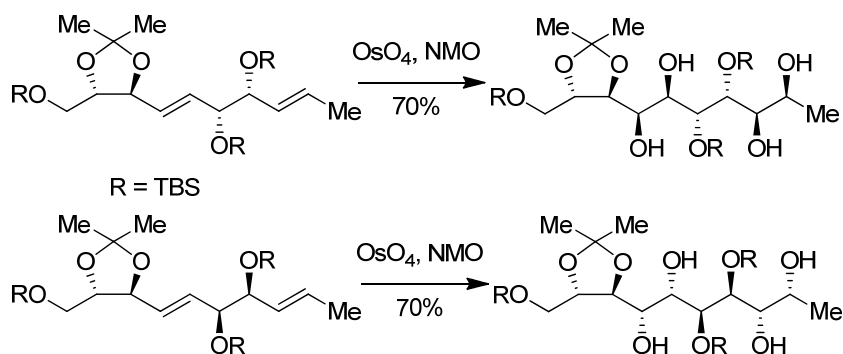


Marshall¹¹² basándose en los trabajos de Saito referenciados anteriormente, utiliza 1,4-dioles alílicos, con la presencia adicional de un diol diprotegido, bien como acetal cíclico, bien como TBS, lo cual debe fijar la conformación, consiguiéndose un elevado stereocontrol (Esquema 3.12).

¹⁰⁶ Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247-2255.

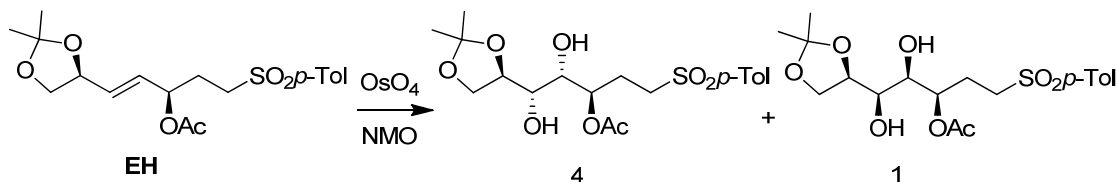
¹¹² (a) Marshall, J. A.; Beaudoin, S.; Lewinski, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5876-5877. (b) Gung, B. W.; Melnick, J. P.; Wolf, M. A.; Marshall, J. A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5609-5613. (c) Marshall, J. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8153-8166.

Esquema 3.12



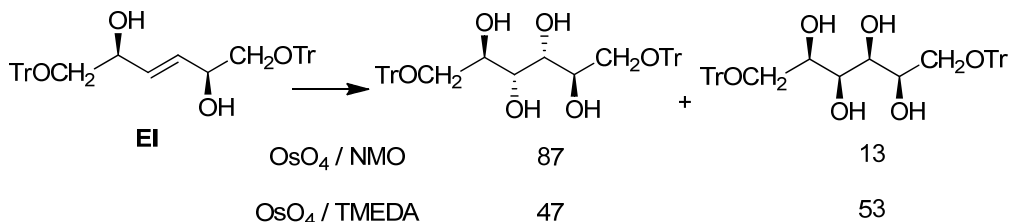
Bennetti¹¹³ en 2002 como paso clave en la síntesis de un derivado del ácido octulosónico (KDO) lleva a cabo una dihidroxilación del *sin*-1,4-diol protegido **EH** con dos centros estereogénicos en las posiciones 1 y 4, consiguiendo una estereoselección moderada de 4:1 a favor del diol *anti* (Esquema 3.13).

Esquema 3.13



En el año 2005 Hodgson³⁹ aprovechando su metodología desarrollada para la síntesis de *sin*-2-alquen-1,4-dioles **EI** emplea la dihidroxilación según el método de Upjohn (OsO_4/NMO) consiguiendo el diol *anti* en relación 87:13. Utilizando las condiciones descritas por Donohoe para la dihidroxilación *sin* obtiene nulo stereocontrol, si bien aumenta la proporción del diol *sin* (Esquema 3.14).

Esquema 3.14



Más recientemente Trost,¹¹⁴ Metz¹¹⁵ o Jarosz¹¹⁶ han aportado ejemplos puntuales dentro de sus estudios de la dihidroxilación de 1,4-dioles ópticamente activos. El ejemplo de Trost es

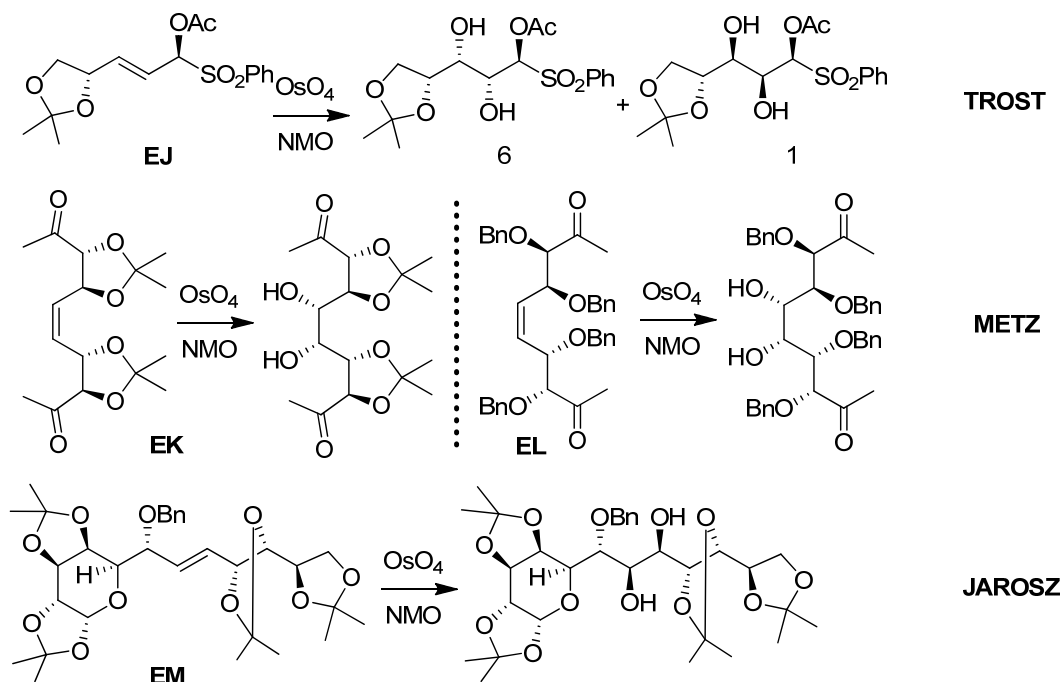
¹¹³ Barco, A.; Bassetti, L.; Benetti, S.; Bertolasi, V.; De Risi, C.; Marchetti, P.; Pollini, G. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8553-8558.

³⁹ Hodgson, D. M.; Bray, C. D.; Kindon, N. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2305-2308.

¹¹⁴ Trost, B. M.; Crawley, M. L.; Lee, C. B. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2171-2187.

interesante por tratarse de un caso *non-reinforcing* donde ambos grupos en posición 1,4 del diol protegido **EJ** compiten en el estereocontrol de la dihidroxilación, de ahí el menor diastereocontrol del proceso. El ejemplo de Metz se trata de 2-alquen-1,4-dioles **EK-EL** con simetría C_2 lo cual resta notoriedad por poseer un doble enlace con caras equivalentes. El ejemplo de Jarosz es un sistema más complicado que incorpora un derivado de carbohidrato **EM**, ayudando a conseguir un estereocontrol total (Esquema 3.15).

Esquema 3.15



3.4. ANTECEDENTES DE NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN.

En el grupo de trabajo, hace años se llevó a cabo un estudio de preparación de sulfinil tatrahidrofuranos **EP** mediante una secuencia de 3 pasos a partir de sulfinato comercial, aunque con rendimientos bajos.^{13d,13e} Este proceso *tandem* consistía en la epoxidación nucleófila estereoselectiva del doble enlace distal del dieno **EN** (1.5-2.0 equiv $KOOt-Bu$, THF, -30 a 0 °C) controlada principalmente por las características estéricas del sustituyente alílico R, seguido de una ciclación 5-*exo-trig* sobre el monoepóxido **EO** y finalmente una segunda epoxidación estereoselectiva del sulfinil dihidrofurano controlada por el grupo sulfinilo. Se pudo optimizar la

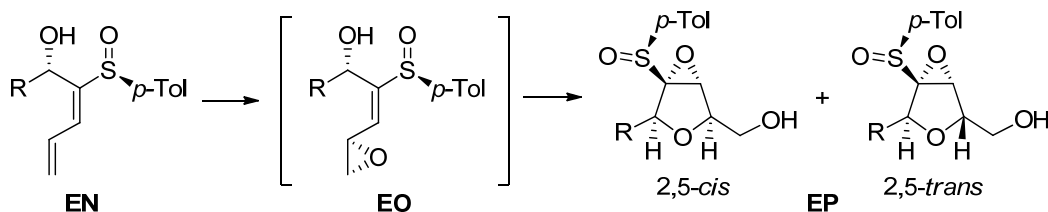
¹¹⁵ Wang, Y.; Gang, S.; Bierstedt, A.; Gruner, M.; Fröhlich, R.; Metz, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2361-2367.

¹¹⁶ Cieplak, M.; Jarosz, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1757-1762.

¹³ (d) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9612-9613. (e) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7755-7767.

reacción para sustituyentes R alifáticos con rendimientos de moderados a buenos (50-59%), mientras que para los sustituyentes aromáticos se consiguieron rendimientos moderados (Tabla 3.1).

Tabla 3.1: Epoxidación nucleófila de hidroxi sulfinil dienios.



Sustrato	Selectividad 1ª epoxidación	Selectividad 2ª epoxidación
R = vinilo	100:0	100:0
R = Ph	86:14	91:9
R = Et	100:0	77:23
R = <i>i</i> -Pr	77:23	90:10
R = 3-Py	90:10	95:5
R = <i>p</i> -F-Ph	89:11	75:25

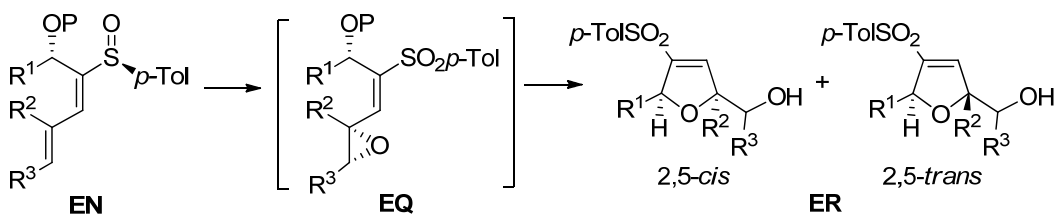
A la vista de los resultados obtenidos en la epoxidación nucleófila, se decidió explorar la reactividad de estos sustratos con reactivos electrófilos. Esta nueva ruta podría permitir el acceso a tetrahidrofuranos 2,5-*trans* que no eran accesibles mediante el método de epoxidación nucleófila.

Se utilizaron reactivos epoxidantes tanto no quirales (*m*-CPBA) como quirales (Catalizador de Jacobsen en sus dos formas enantioméricas **J.C.**). Con el uso de *m*-CPBA lo primero que se observó fue la rápida oxidación del grupo sulfóxido a sulfona, mientras que la epoxidación transcurría lentamente en varios días para dar mezclas poco selectivas; la ciclación se llevó a cabo con 0.2 equiv de ácido canforsulfónico (CSA) a temperatura ambiente con excelentes rendimientos (Tabla 3.2, entradas 1, 2, 8 y 11).

Con el uso del catalizador de Jacobsen la estereoselección de la epoxidación para los alcoholes libres parecía no mejorar (Tabla 3.2, entradas 3 y 9). Sin embargo con el uso de los derivados sililados y el catalizador de Jacobsen (**J.C.**) el estereocontrol mejoraba, especialmente para la combinación de la configuración *S* en el carbono alílico del sililoxi sulfinil dieno y el enantiómero (*R,R*)-**J.C.** (Tabla 3.2, entradas 4-7). Finalmente, al utilizar derivados con sustitución en el dieno, si ésta era en la posición interna no se obtuvieron buenos resultados, pero si la sustitución era en la posición terminal se consiguieron los mejores resultados, siendo

especialmente eficaz el proceso (Tabla 3.2, entradas 8-13).¹⁵ Los epoxi silanos se ciclaron por tratamiento con ácido canforsulfónico, tras desprotección con TBAF.

Tabla 3.2: Epoxidación electrófila de hidroxi sulfonil dienos.



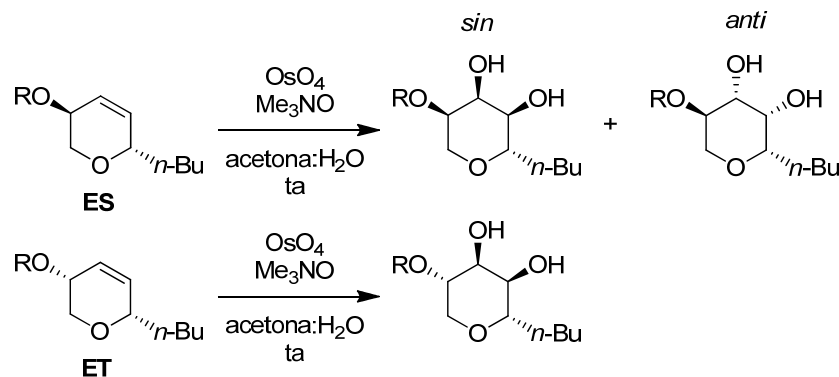
Entrada	Sustrato (R^1 , R^2 , R^3 , P)	Reactivo	Selectividad
1	Ph, H, H, H	<i>m</i> -CPBA	57:43
2	Et, H, H, H	<i>m</i> -CPBA	62:38
3	<i>n</i> -Bu, H, H, H	(<i>R,R</i>)-J.C.	60:40
4	<i>n</i> -Bu, H, H, TBDMS	(<i>S,S</i>)-J.C.	40:60
5		(R,R)-J.C.	71:29
6	<i>n</i> -Bu, H, H, SiBu ₃		90:10
7	<i>n</i> -Bu, H, H, Si(<i>i</i> -Bu) ₃		90:10
8	Et, Me, H, H	<i>m</i> -CPBA	54:46
9		(<i>R,R</i>)-J.C.	61:39
10	Et, Me, H, SiBu ₃	(<i>R,R</i>)-J.C.	69:31
11	Et, H, Me, H	<i>m</i> -CPBA	68:32
12		(<i>R,R</i>)-J.C.	87:13
13	Et, H, Me, SiBu ₃	(<i>R,R</i>)-J.C.	96:4

Por otra parte en la síntesis del Desoximonato de metilo y de etilo B, aprovechando la metodología desarrollada en el grupo para la síntesis de dihidropiranoles por ciclación intramolecular del hidroxi sulfonil dieno apropiado y posterior transposición [2,3]-sigmatrópica del sulfóxido alílico (como ya se adelantó en los antecedentes del grupo para el capítulo 2 de esta tesis doctoral), se llevó a cabo la dihidroxilación de los alcoholes alílicos diastereoisoméricos **ES** y **ET**. Si bien para el dihidropirano 2,5-*anti* **ES** el stereocontrol era variable confirmándose la tendencia de

¹⁵ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6500-6504. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A.; Osante, I.; Colomer, I.; Sánchez, M. I. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 170-181.

dihidroxilación *sin* al hidroxilo libre y *anti* a los sililderivados, para el dihidropirano 2,5-*sin* **ET** el stereocontrol fue total a favor de la dihidroxilación *anti* (Tabla 3.3).¹⁸

Tabla 3.3: Dihidroxilación estereoselectiva de dihidropiranos.

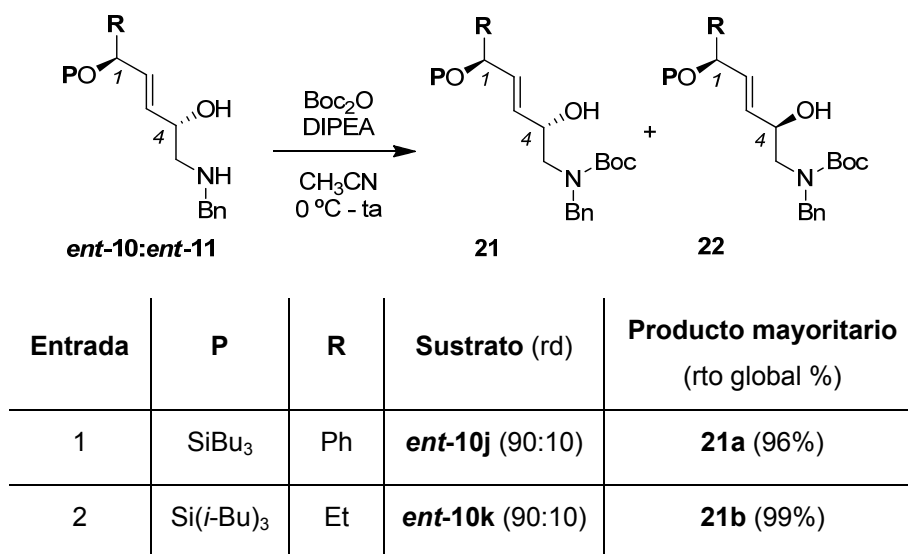


Entrada	Sustrato	R	<i>sin:anti</i>	rto global %
1	ES	H	60:40	67%
2		TBS	17:83	94%
3		TIPS	21:79	70%
4	ET	H	100:0	82%
5		TBS	100:0	100%
6		CH_3CO	100:0	43%

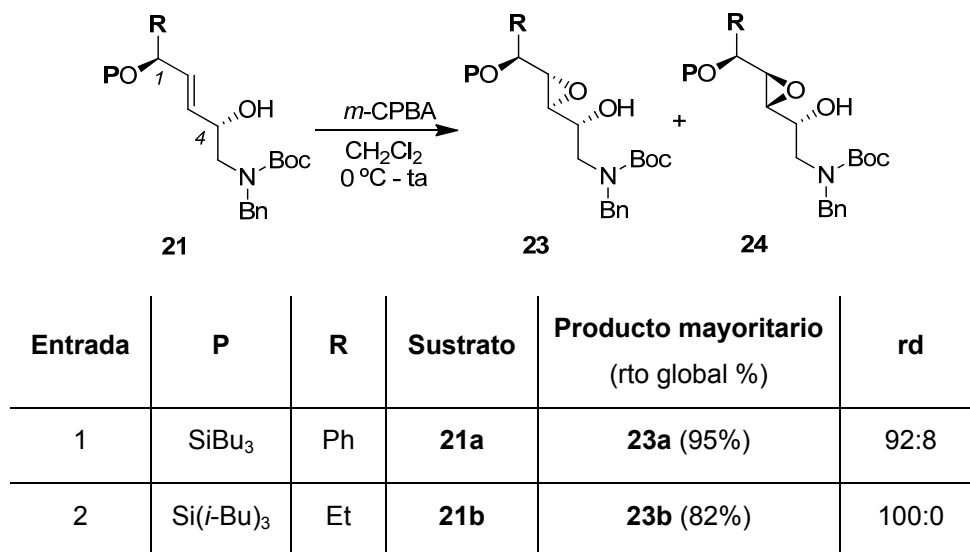
3.5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Decidimos utilizar los 1,4-dioles monoprottegidos que habíamos obtenido con elevado stereocontrol en el capítulo anterior, como mezcla altamente enriquecida en el diol *anti*, **ent-10**, preparando los Boc derivados de los aminodioles **ent-10j** (con sustitución aromática R = Ph) y **ent-10k** (con sustitución alifática R = Et), ya que experimentos previos de la epoxidación directa de **ent-10j** conducía a mezclas con posible oxidación de la amina a su correspondiente *N*-óxido. Además, por protección con el grupo Boc fue posible separar los dos diastereoisómeros **21** y **22** de los 1,4-sililoxialcoholes. Para ambos sustratos, como mezclas diastereoméricas en proporción 90:10, **ent-10j:ent-11j** y **ent-10k:ent-11k** se obtuvo como producto mayoritario de forma enantiopura **21a** y **21b** con elevado rendimiento (Tabla 3.4, entradas 1 y 2).

¹⁸ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8141-8144. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4167-4169. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N.; del Águila, M. A.; Tortosa, M.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8929-8941. (d) Fernández de la Pradilla, R.; Lwoff, N.; Viso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 2312-2322.

Tabla 3.4: Protección de 2-alquen-1,4-sililoxialcoholes como Boc derivados.


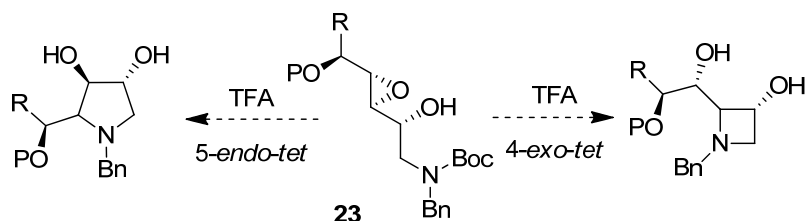
Una vez preparados los carbamatos se ensayó con los dos productos **21a** y **21b** la epoxidación con *m*-CPBA, obteniendo en ambos casos el epoxidiol esperado como mezcla altamente estereoselectiva, y con rendimientos excelentes, siendo mayoritario el epoxidiol **23** como posteriormente podremos comprobar mediante obtención y estudio de una estructura cíclica. Asimismo fue posible obtener **23a** y **23b** enantio- y diastereoméricamente puros por separación cromatográfica de la mezcla de epóxidos (Tabla 3.5, entradas 1 y 2).

Tabla 3.5: Epoxidación de 2-alquen-1,4-sililoxialcoholes.


En este punto, y dadas las ventajas expuestas como son la posibilidad de separar ambos diastereoisómeros del 1,4-diol por protección con Boc, así como un elevado stereocontrol del proceso de epoxidación, siendo fácilmente separable la mezcla de epóxidos, permitiéndonos trabajar en todo momento con productos enantio- y diastereoméricamente puros, nos planteamos

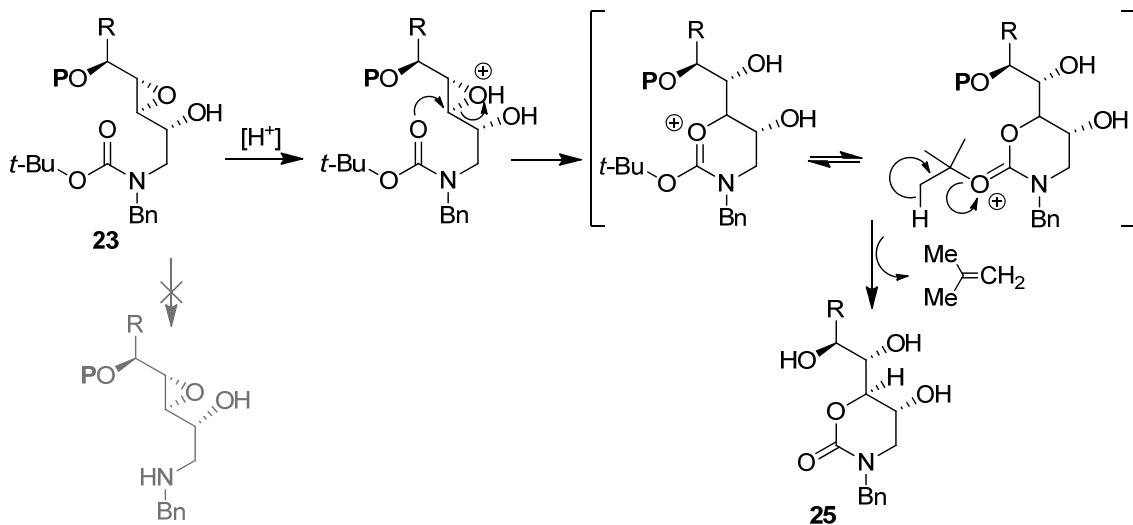
utilizar estos epoxiaminodioles, intentando su desprotección en el nitrógeno para promover la apertura intramolecular del epóxido. Esto nos permitiría obtener ciclos nitrogenados de 4 ó 5 eslabones (Esquema 3.16).

Esquema 3.16



Decidimos intentar eliminar el grupo Boc en condiciones estándar por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 , obteniendo no la eliminación del grupo Boc, sino 1,3-oxazin-2-onas **25**, probablemente a través de un mecanismo de apertura intramolecular del epóxido protonado por el carbamato, expulsando metilpropeno en lugar de descarboxilar y generar la amina libre (Esquema 3.17).

Esquema 3.17



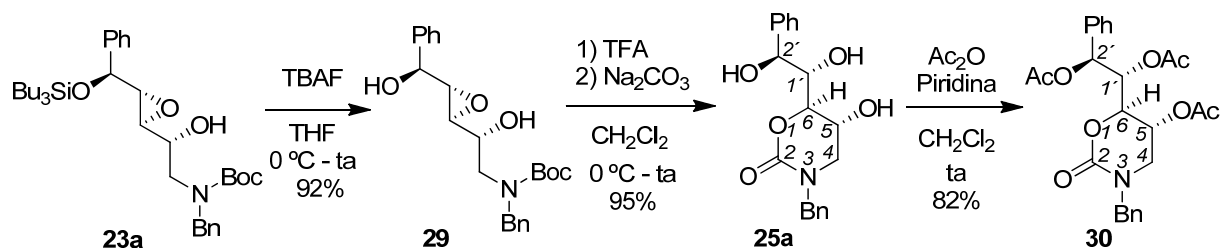
De esta forma conseguimos con rendimiento casi cuantitativo las oxazinonas con sustitución aromática ($\text{R} = \text{Ph}$) **25a** y alifática ($\text{R} = \text{Et}$) **25b**, con desprotección completa de los grupos hidroxilo (Tabla 3.6, entradas 1 y 2).

Tabla 3.6: Síntesis de 1,3-oxazin-2-onas.

Entrada	R	P	Sustrato	Producto (rto %)
1	Ph	SiBu ₃	23a	25a (95%)
2	Et	Si(<i>i</i> -Bu) ₃	23b	25b (92%)

Como ejemplo paralelo para comprobar la influencia del grupo voluminoso SiBu₃ se llevó a cabo la reacción sobre el sustrato **29** sintetizado por desprotección con TBAF de **23a**, obteniendo la misma oxazinona **25a**, que se peracetiló para facilitar y completar su análisis estructural, consiguiendo el triacetato **30** (Esquema 3.18).

Esquema 3.18



El proceso descrito se trata de una ciclación intramolecular de tipo 6-*exo-tet* favorecido según las reglas de Baldwin,¹¹⁷ y que posee algún precedente en la bibliografía, si bien es un proceso poco común. Como ejemplo aislado lo hemos encontrado descrito por primera vez por Witiak¹¹⁸ en 1987 en la síntesis de hidroxiamino ciclohexanos generando, sólo a partir de un isómero, un bicyclo no deseado de tipo oxazinona **EV** por apertura intramolecular del epóxido **EU** con el carbamato Cbz. Otro ejemplo generando un bicyclo está descrito recientemente por Fülöp (Esquema 3.19).¹¹⁹ En un proceso similar, pero sin involucrar un epóxido, Cardillo y Sandri¹²⁰ obtienen una mezcla 1:1 de oxazinas diastereoméricas **EX** por tratamiento de carbamatos homoalílicos **EW** con I₂, a través de formación de iodonio y apertura intramolecular con el carbamato de Cbz (Esquema 3.17). Finalmente, Sato¹²¹ obtiene 1,3-oxazin-2-onas **EZ** por apertura 6-*endo-tet* de epoxi alcoholes **EY** que provienen de carbamatos alílicos (Esquema 3.19).

¹¹⁷ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.

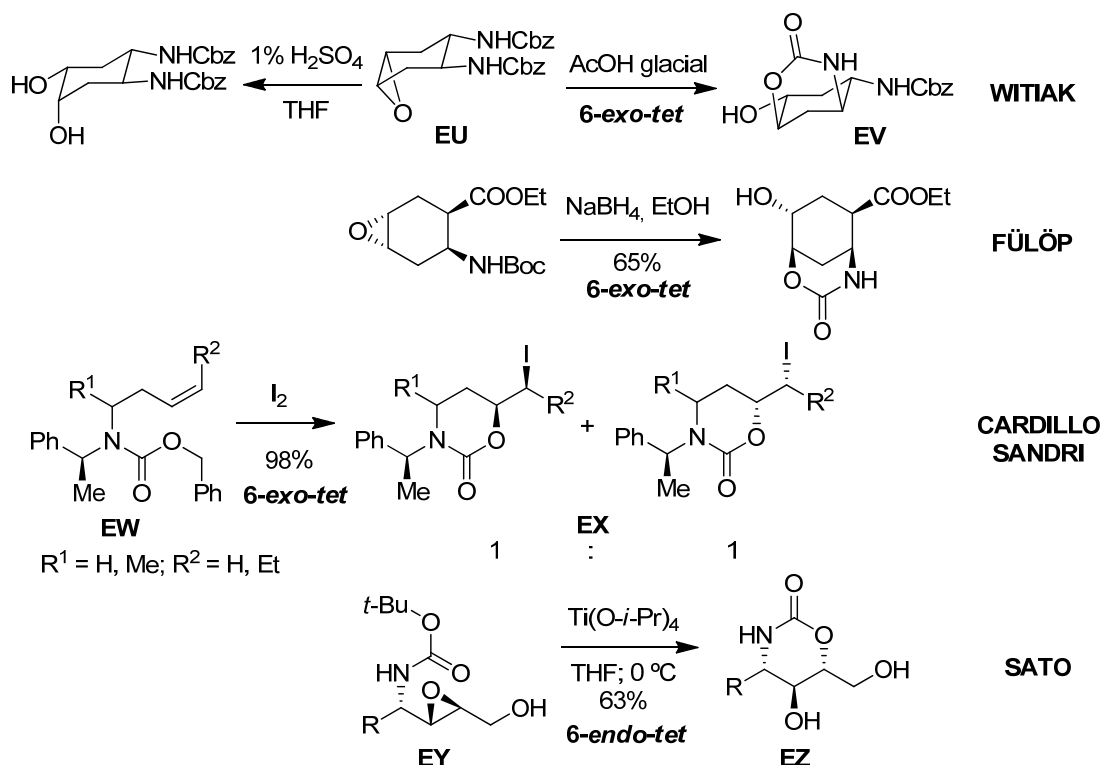
¹¹⁸ Witiak, D. T.; Rotella, D. P.; Filippi, J. A.; Gallucci, J. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1327-1336.

¹¹⁹ Kiss, L.; Forró, E.; Martinek, T. A.; Bernáth, G.; De Kimpe, N.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5036-5043.

¹²⁰ Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *Chem. Lett.* **1988**, 17, 87-90.

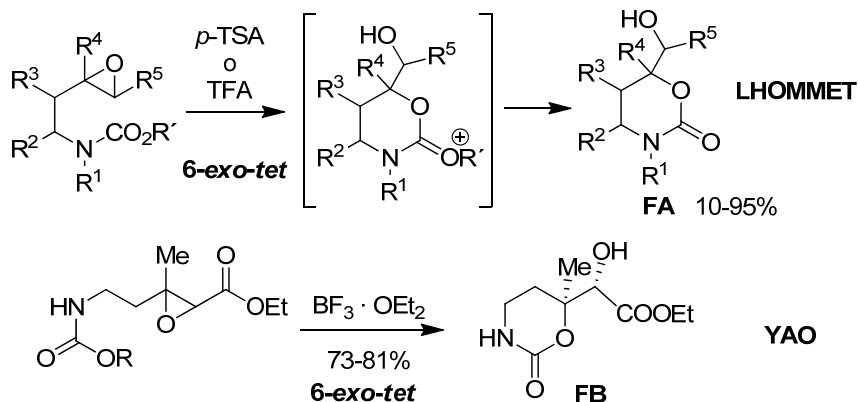
¹²¹ Urabe, H.; Aoyama, Y.; Sato, F. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5639-5646.

Esquema 3.19



Más relacionados con nuestro proceso existen dos estudios centrados en la obtención de 1,3-oxazin-2-onas con diferente sustitución. Lhommet¹²² y Yao¹²³ utilizan carbamatos homoalílicos, que por epoxidación y posterior ciclación intramolecular promovida por ácidos próticos o ácidos de Lewis genera las oxazinas **FA** y **FB**. Si bien la combinación de distintos sustituyentes es amplia, trabajan con racémicos (Esquema 3.20).

Esquema 3.20



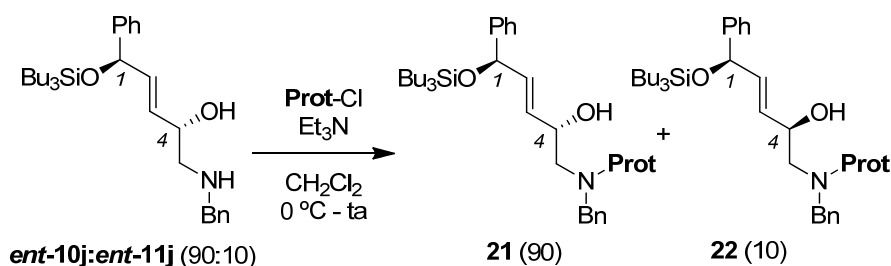
¹²² Vanucci, C.; Brusson, X.; Verdel, V.; Zana, F.; Dhimane, H.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2971-2974.

¹²³ Shen, J.-W.; Qin, D.-G.; Zhang, H.-W.; Yao, Z.-J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7479-7484.

Otras formas de síntesis de 1,3-oxazin-2-onas incluyen carbonilación de 1,3-aminoalcoholes,¹²⁴ sustitución nucleófila en el carbonilo de 1,3-hidroxicarbamatos¹²⁵ o más recientemente por activación catalítica de carbamatos homopropargílicos con complejos de Au.¹²⁶

En este punto, y con el afán de aprovechar el enorme potencial de los aminodiolos **ent-10** y dados los excelentes resultados obtenidos utilizando un Boc optamos por estudiar distintos grupos protectores. Elegimos dos protectores de distinta naturaleza, que pudieran ser eliminados de forma ortogonal al silano presente en la molécula, optando por Fmoc y Ts. De esta forma, para sustitución aromática (R = Ph) obtuvimos, tras purificación, con excelente rendimiento, **21c** y **21d** como únicos isómeros (Tabla 3.7, entradas 1 y 2).

Tabla 3.7: Uso de distintos grupos protectores sobre el nitrógeno.



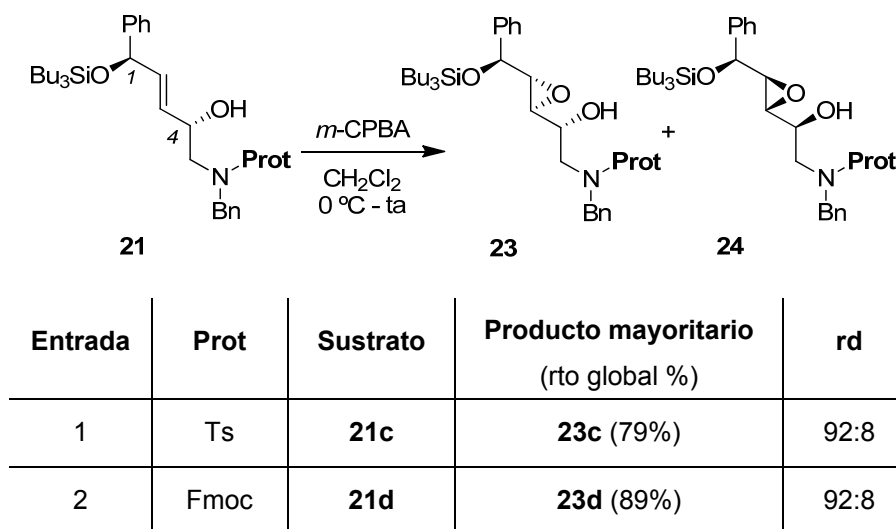
Entrada	Prot	Producto mayoritario (rto global %)
1	Ts	21c (91%)
2	Fmoc	21d (89%)

Con los derivados anteriores preparados, llevamos a cabo su epoxidación en idénticas condiciones a las indicadas anteriormente, utilizando *m*-CPBA, con similares resultados, obteniendo de forma altamente estereoselectiva la mezcla de epóxidos **23:24**, siendo posible su separación por cromatografía, obteniendo **23c** y **23d** con muy buenos rendimientos (Tabla 3.8, entradas 1-2).

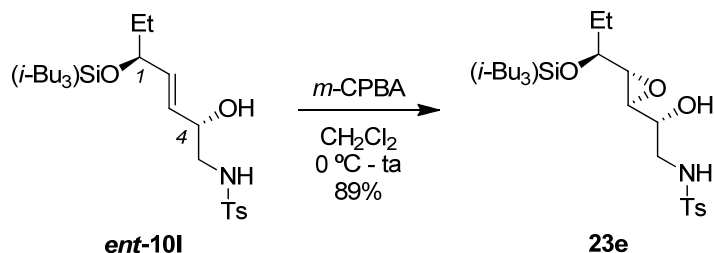
¹²⁴ (a) Barluenga, J.; Olano, B.; Fustero, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4052-4056. (b) Jadhav, V. H.; Bande, O. P.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2830-2834.

¹²⁵ (a) Schneider, G.; Hackler, L.; Sohár, P. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3987-3995. (b) Chen, G.; Pan, P.; Yao, Y.; Chen, Y.; Meng, X.; Li, Z. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9078-9087.

¹²⁶ Robles-Machín, R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5023-5026.

Tabla 3.8: Epoxidación de 2-alquen-1,4-sililoxialcoholes utilizando distintos grupos protectores.

Asimismo también se procedió a la epoxidación directa del 1,4-sililoxialcohol **ent-10I** obtenido en el capítulo anterior por adición directa de TsNH₂ sobre el dieno correspondiente, generando un único epóxido **23e** con excelente rendimiento y total estereocontrol (Esquema 3.21).

Esquema 3.21

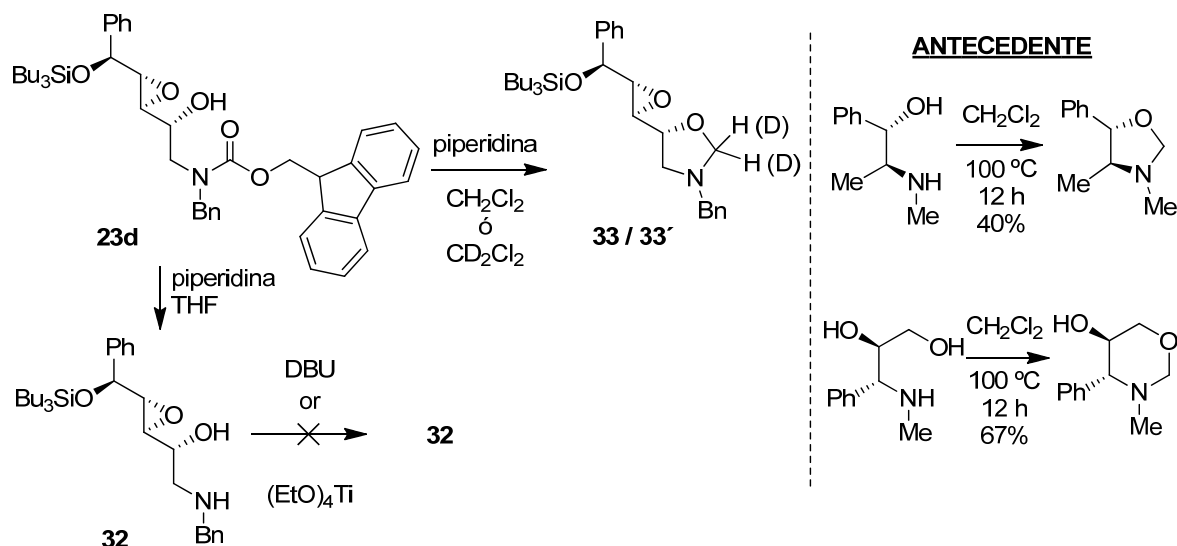
Una vez obtenidos los epoxidioles protegidos con diversos grupos en el nitrógeno intentamos su desprotección para después promover una posible heterociclación intramolecular. El tratamiento con piperidina en CH₂Cl₂ del Fmoc derivado **23d** condujo a la oxazolidina **33**, (Esquema 3.22). Para comprobar la procedencia del metileno de la oxazolidina se llevó a cabo la reacción en diclorometano deuterado, obteniéndose la oxazolidina deuterada **33'**, confirmándose que procede del diclorometano utilizado como disolvente. Existe un precedente en la bibliografía de esta reactividad, donde utilizando 1,2- o 1,3-aminoalcoholes, en CH₂Cl₂ a 100 °C en un reactor de presión era posible obtener oxazolidinas y oxazinas respectivamente.¹²⁷ Esto viene a demostrar

¹²⁷ (a) Hajji, C.; Testa, M. L.; Salud-Bea, R. d. I.; Zaballos-García, E.; Server-Carrió, J.; Sepúlveda-Arques, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8173-8177. (b) Hajji, C.; Testa, M. L.; Zaballos-García, E.; Zaragozá, R. J.; Server-Carrió, J.; Sepúlveda-Arques, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3281-3285. (c) Hamdach, A.; El Hadrami, E. M.; Hajji, C.; Zaballos-García, E.; Sepúlveda-Arques, J.; Zaragozá, R. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10353-10358. Para otro uso de CH₂Cl₂ como agente alquilante o en reacción de Mannich ver: (d) Matsumoto, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 922-922. (e) Spillane, W. J.; Burke, P. O. *Synthesis* **1986**, *1986*, 1021-1024. (f) Concellón, J. M.; Bernad, P. L.; Pérez-Andrés, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1231-1234.

que el uso habitual de CH_2Cl_2 como disolvente inerte posee sus limitaciones, ya que posee su reactividad intrínseca en determinadas condiciones con algunos sustratos. De esta forma está documentado el uso de CH_2Cl_2 en reacciones de Mannich como sustituto de formaldehído.

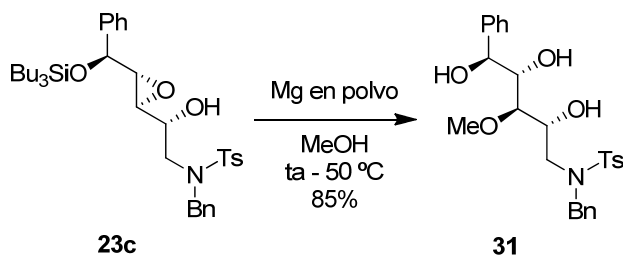
El uso de THF evita la formación de este heterociclo, y la desprotección de **23d** genera el epoxiaminodiol buscado **32** (Esquema 3.22). Sin embargo, al intentar la apertura intramolecular del epóxido tanto en medio básico (DBU) como en presencia de un ácido de Lewis (tetraetóxido de titanio) desafortunadamente no fue posible obtener el heterociclo nitrogenado, recuperándose el material de partida **32**.

Esquema 3.22



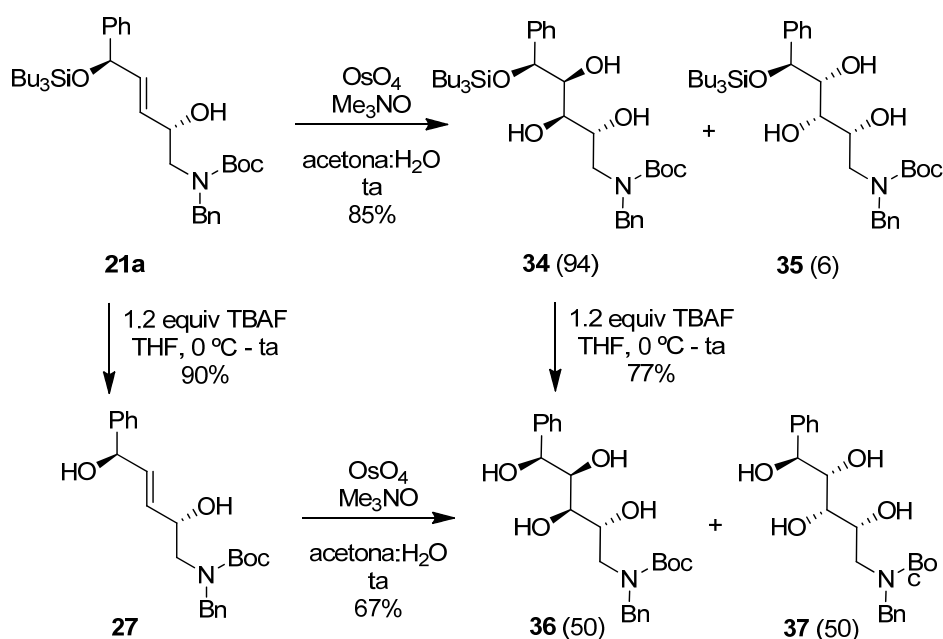
Paralelamente se intentó la desprotección del epoxidiol protegido con Ts **23c** utilizando Mg en polvo en MeOH a temperatura ambiente no consiguiendo resultado alguno. Por calefacción a 50°C , en lugar de la desprotección de la sulfonamida se produjo la desprotección del silanol y la apertura intermolecular por parte del metóxido de magnesio que puede formarse en estas condiciones. Hay que resaltar que esta apertura es totalmente regio- y estereoselectiva, generándose un único producto enantio- y diastereoméricamente puro **31**, que puede considerarse un amino poliol de configuración *anti-anti-anti* (Esquema 3.23).

Esquema 3.23



Por último, se estudió brevemente la dihidroxilación¹²⁸ del Boc derivado **21a** y de su análogo desprotegido **27**. Sorprendentemente y en contra de lo que cabría esperar según la bibliografía consultada, se obtuvo con elevado stereocontrol (94:6) el tetraol **34** partiendo del 1,4-sililoxialcohol **21a**, mientras que la dihidroxilación del 1,4-diol **27** generó una mezcla diastereomérica 50:50 de los polioles **36:37**. La estructura de **36** se estableció inequívocamente por desililación de **34**. De nuevo se pone de manifiesto la importancia química, a nivel estructural, de trabajar con los 1,4-sililoxialcoholes **21**. Además, el poliol monoprotegido **34** es fácilmente separable por cromatografía de su diastereoisómero muy minoritario **35** (Esquema 3.24). Es de enorme relevancia el elevado stereocontrol conseguido utilizando el sililoxialcohol **21a**, en comparación con el diol libre **27**, pasando de una nula diastereoselectividad (50:50) a un casi total diastereocontrol (94:6), únicamente llevando protegido uno de los alcoholes. Probablemente esto es debido a un cambio conformacional, como se indicará en el apartado de asignación estructural de este capítulo.

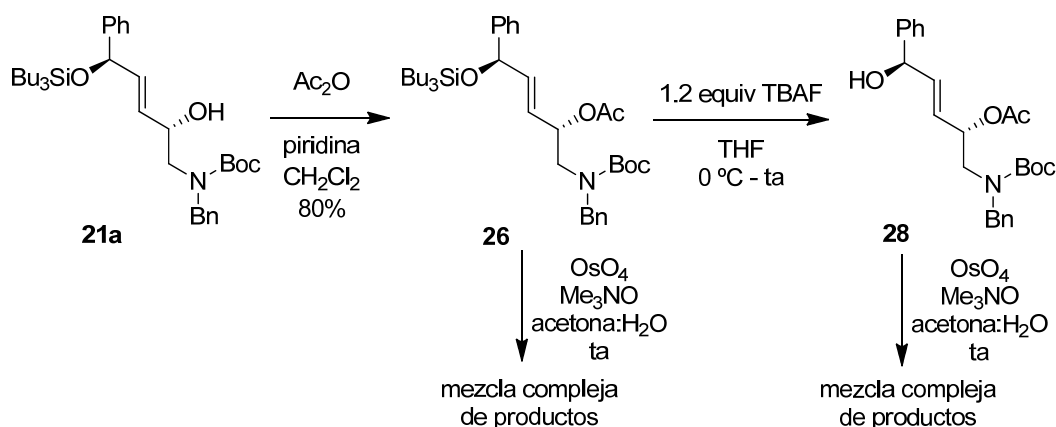
Esquema 3.24



Adicionalmente también se intentó la dihidroxilación de los derivados acetilados **26** y **28**, sintetizados a partir del diol monoprotegido **21a**. Si bien creemos que la dihidroxilación se produce, resultó imposible cuantificar la estereoselección del proceso, por tratarse de mezclas complejas, por la posible migración de los grupos acetatos (Esquema 3.25).

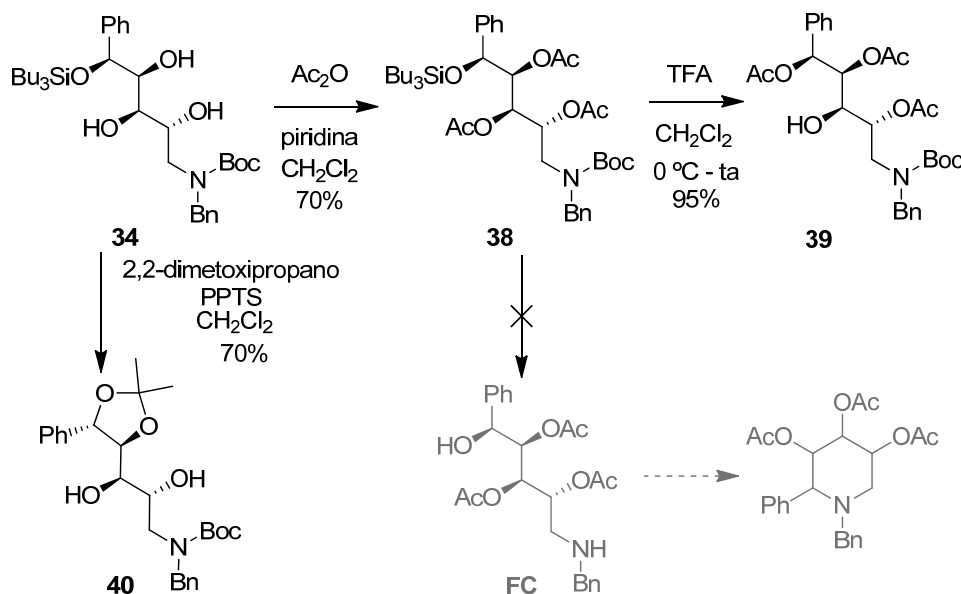
¹²⁸ La dihidroxilación del 1,4-sililoxialcohol **21a** se intentó también con AD-Mix β comercial, en las condiciones descritas en la literatura, no observando reacción alguna, recuperando el reactivo de partida **21a**, incluso con gran exceso (10 equiv) del reactivo de dihidroxilación.

Esquema 3.25



Aprovechando la protección selectiva del hidroxilo en posición bencílica en forma de sililoxi derivado, se decidió intentar la sustitución intramolecular del nitrógeno sobre ese carbono bencílico, previa protección del resto de hidroxilos como acetatos. Así se preparó el triacetato **38** por reacción con Ac_2O y piridina (Esquema 3.26). El siguiente paso de desprotección de los grupos Boc y Bu_3Si utilizando TFA, que generaría el 1,5-aminoalcohol **FC** no ocurrió, produciéndose en su lugar la desprotección del grupo Bu_3Si seguido de una migración 1,3 de acetato, obteniéndose el triacetato **39**. Esto genera de forma totalmente selectiva un alcohol libre en la posición intermedia del poliol.

Esquema 3.26



Por otra parte, a partir del tetraol monoprotegido **34** se obtuvo el 1,2-dioxolano **40** por desprotección del silano y formación del acetal cíclico de 5 miembros como único producto, en la reacción con 2,2-dimetoxipropano y *p*-toluensulfonato de piridinio (Esquema 3.26).

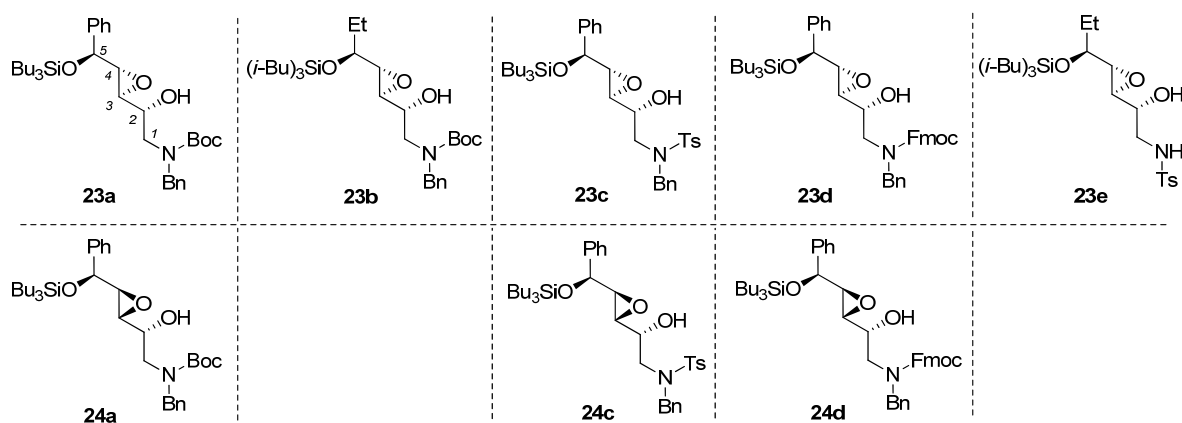
3.6. ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL Y RACIONALIZACIÓN DE LA ESTEREOQUÍMICA OBSERVADA.

En este apartado se analizarán los datos obtenidos para ofrecer una explicación de la reactividad observada, basado en la asignación estructural, en torno a dos aspectos:

1. Epoxidación *sin* relativa al hidroxilo libre, en el 1,4-sililoxialcohol.

La estructura de los compuestos se estableció fundamentalmente por los datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C , siendo necesarios experimentos bidimensionales para la asignación estructural. A continuación (Tabla 3.9) se muestran los desplazamientos químicos y las multiplicidades de los protones más característicos de los epóxidoles sintetizados en este capítulo, tanto los que se obtenían de forma única o mayoritaria (**23**) como los minoritarios encontrados (**24**).

Tabla 3.9: Asignación estructural de epóxidoles.



Entrada	Producto	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅
1	23a	3.23 (dd, 14.3, 3.5)	3.72-3.79	3.02-3.05 (m)		4.69
2	24a	3.28-3.47 (m)	(m)			(d, 3.3)
3	23b	3.28 (dd, 12.9, 6.3) 3.33 (s ancho)	3.78 (s ancho)	2.78 (dd, 3.7, 2.3)	2.89 (dd, 6.8, 2.3)	3.38 (s ancho)
4	23c	3.09 (dd, 15.0, 3.9)	3.41-3.46	2.90	2.86	4.62
5	24c	3.20 (dd, 15.0, 8.5)	(m)	(dd, 3.9, 2.2)	(dd, 3.5, 2.2)	(d, 3.5)
6	23d	3.28-3.44 (m)	3.79-3.82	3.06 (s ancho)		5.14
7	24d		(m)			(s ancho)
8	23e	2.96 (ddd, 12.2, 7.5, 4.5) 3.18 (ddd, 12.0, 8.0, 3.9)	3.65-3.66 (m)	2.85 (dd, 4.1, 2.3)	2.90 (dd, 6.7, 2.3)	3.27 (q, 6.3)

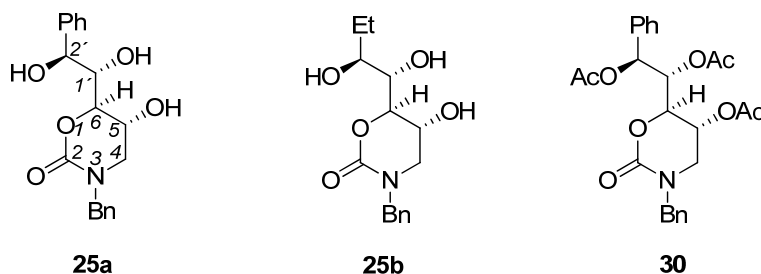
[†]Para cada ^1H se indica δ (ppm) [multiplicidad, J (Hz)].

[‡]Las señales espectroscópicas de los H analizados de los epóxidos *sin* y *anti* (que se separan cromatográficamente) se superponen.

Aunque en el estudio de los epóxidos el valor de las constantes de acoplamiento J_{2-3} y J_{3-4} proporciona información estructural, ésta resultaba insuficiente para establecer de manera inequívoca la estereoquímica relativa del oxirano, no permitiendo un análisis en profundidad debido al ensanchamiento de muchas señales, probablemente por la presencia de los grupos protectores Boc o Fmoc. Tampoco ofrecían ninguna información los experimentos de NOESY-1D, por presentar libre giro la molécula. Por tanto, optamos por analizar las oxazinas correspondientes.

La estructura de los compuestos se estableció por los datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C , siendo necesarios experimentos bidimensionales y NOESY-1D para la asignación estructural. En una de las oxazinas se llevó a cabo su peracetilación, para confirmar la estructura propuesta. A continuación se muestran los desplazamientos químicos y las multiplicidades de los protones más característicos de las oxazinas sintetizadas en este capítulo, junto con un estudio de los experimentos nOe llevados a cabo.

Tabla 3.10: Asignación estructural de oxazinas.



Entrada	Producto	H ₄	H ₅	H ₆	H _{1'}	H _{2'}
1	25a	H4a 3.12 (ddd, 12.4, 3.9, 1.5) H4b 3.58 (dd, 12.3, 3.9)	4.28 (q, 3.8)	4.16 (ddd, 5.8, 3.7, 1.4)	3.95 (t, 5.8)	4.79 (d, 5.7)
2	25b	H4a 3.16 (ddd, 12.7, 3.2, 1.7) H4b 3.51 (dd, 12.7, 3.8)	4.27 (q, 3.3)	4.34 (ddd, 8.4, 3.2, 1.7)	3.38 (dd, 8.4, 1.8)	3.64 (ddd, 7.7, 5.6, 1.7)
3	30	H4a 3.28 (m) H4b 3.69 (dd, 13.8, 3.7)	5.14 (dt, 3.6, 2.4)	4.34 (dt, 7.6, 2.2)	5.52 (dd, 7.5, 5.5)	6.04 (d, 5.5)

[†]Para cada ^1H se indica δ (ppm) [multiplicidad, J (Hz)].

El estudio de los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento proporciona información estructural, para establecer de manera inequívoca la conectividad estructural de las oxazinas. Un estudio de los experimentos NOESY-1D permite establecer la disposición espacial de los diferentes grupos, estableciendo la configuración relativa de las oxazinas, y por tanto del epóxido del que provienen.

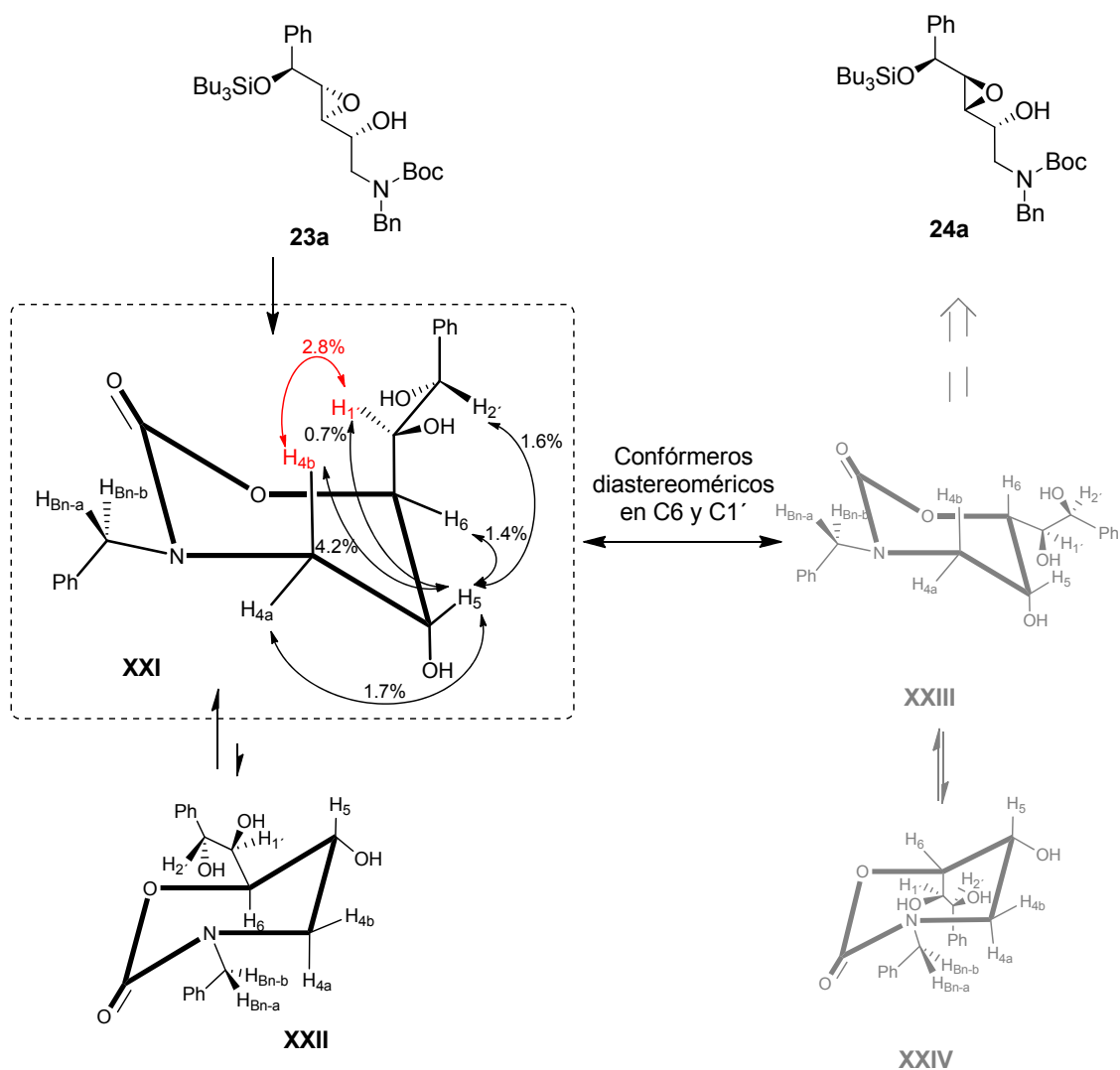
Teniendo en cuenta que conocemos la estereoquímica absoluta de los carbonos C-2' (de configuración *S*, fijado desde el inicio, en el sustrato **7a**) y C-5 (de configuración *S*, que se genera en la transposición sigmatrópica, ya discutido en el capítulo 2, en el sustrato **ent-10a**), intentaremos establecer el resto de centros estereogénicos (C-6 y C-1'), que derivan del epóxido, de forma relativa a C-5, por ser conocido y estar conformacionalmente restringido al formar parte del ciclo. Si nos centramos en la oxazina **25a** con sustitución aromática ($R = Ph$), experimentalmente observamos efectos nOe que confirman la conexión estructural entre protones contiguos, como son: H5-H6 de 1.4%, H5-H4a de 1.7% y H5-H4b de 4.2% (Esquema 3.27). Por otra parte existen dos interacciones más entre H5-H1' de 0.7% y H5-H2' de 1.6% que nos están ofreciendo información, no sólo acerca de la configuración relativa, sino también de la conformación preferente, en disolución, de la molécula. Sin embargo, el nOe que confirma la estructura de la oxazina **25a** es el que aparece entre **H4b-H1' de 2.8%**, de suficiente intensidad (Esquema 3.27).

Efectuando un análisis conformacional, para la epoxidación *sin* al hidroxilo (opción más frecuente y ampliamente descrita en la bibliografía), **23a** conduciría a la oxazina **25a**, en sus dos conformaciones preferentes de tipo silla **XXI** y **XXII**. Para la epoxidación *anti* al hidroxilo, **24a** conduciría a una hipotética oxazina, cuyas conformaciones tipo silla **XXIII** y **XXIV** aparecen en el esquema 3.27. Tanto en **XXIII** como **XXIV** H4b y H1' se encuentran en disposición relativa *trans*, lo suficientemente alejados como para no presentar nOe. Sin embargo, para **XXI** y **XXII** H4b y H1' están en disposición relativa *cis*, especialmente cercanos en el conformero **XXI**.

Por otra parte, y en cuanto a las constantes de acoplamiento, H-5 aparece como un quintuplete de $J = 3.8$ Hz, que se acopla con idéntica constante con H6, H4a, H4b y OH, lo cual indica de forma contundente que H-5 se encuentra en una posición pseudoecuatorial, ya que de no ser así presentaría distinto valor de constante de acoplamiento típico de posición axial. Por otra parte, H-6 presenta una constante de acoplamiento a larga distancia con H4a de $J = 1.4$ Hz, debido al efecto conocido como *W*.

Se concluye de esta forma, que la estereoquímica de la oxazina obtenida es la de la estructura **25**, y por tanto, la estereoquímica relativa del epóxido que la genera es la de la estructura **23**, habiéndose producido la epoxidación *sin* al hidroxilo libre.

Esquema 3.27

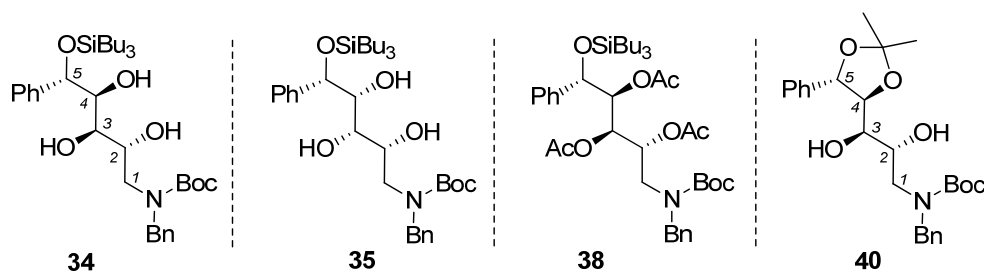


2. Dihidroxilación *anti* relativa al hidroxilo libre, en el 1,4-sililoxialcohol.

La estructura de los compuestos se estableció por los datos espectroscópicos de ¹H y ¹³C, siendo necesarios experimentos bidimensionales y NOESY-1D para la asignación estructural. A continuación se muestran los desplazamientos químicos y las multiplicidades de los protones más característicos del tetraol monoprotegido **34** y del dioxolano **40**. También se aportan datos del tetraol minoritario **35** y del derivado peracetilado **38**.

La asignación estructural es inequívoca, no pudiendo establecer la esteoquímica de los dos nuevos carbonos asimétricos generados, en los amino polioles acíclicos, al producirse de nuevo un ensanchamiento de las señales de ¹H RMN. Sin embargo, este problema se solventará estudiando la estructura cíclica del dioxolano **40**.

Tabla 3.11: Asignación estructural de amino polioles.



Entrada	Producto	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅
1	34	3.31-3.51 (m)	3.74-3.79 (m)	3.05 (t, 8.1)	3.85-3.89 (m)	4.79 (d, 7.7)
2	35	3.25 (dd, 14.9, 4.4) 3.34-3.49 (m)	3.78-3.82 (m)	3.65-3.70 (m)		4.79 (d, 5.9)
3	38	3.41 (dd, 14.5, 9.2) 3.57 (s ancho)	5.68-5.72 (m)	5.00-5.01 (m)	5.68-5.72 (m)	5.31 (s ancho)
4	40	3.40 (dd, 14.7, 2.0) 3.50-3.62 (m)	3.67-3.72 (m)	3.32 (td, 9.0, 1.3)	4.15 (d, 8.3)	5.02 (d, 8.8)

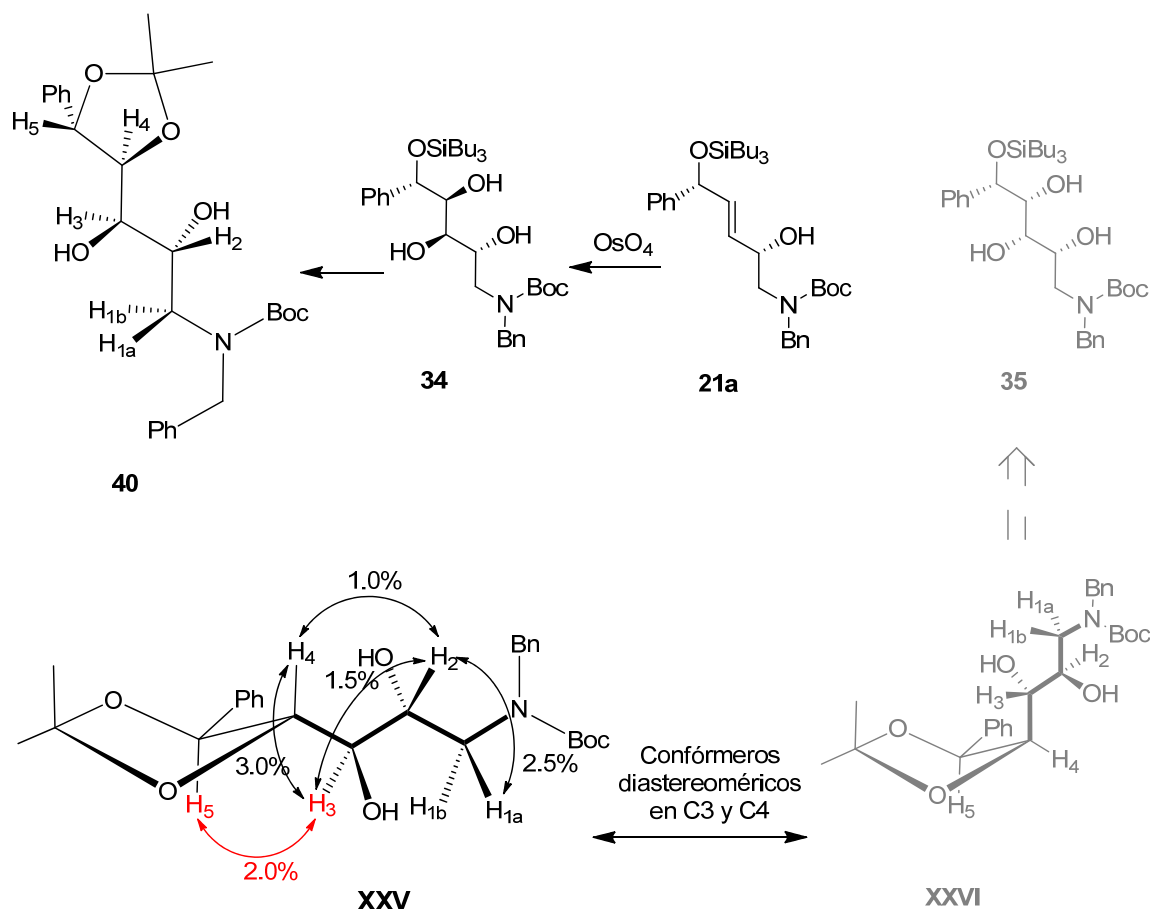
Además de los datos de desplazamiento químico y constante de acoplamiento, se realizó un estudio de los experimentos nOe llevados a cabo sobre el dioxolano, que asumiendo una conformación preferente tipo sobre, permitirá elucidar la estereoquímica. Experimentalmente observamos efectos nOe que confirman la conexión estructural entre protones contiguos, como son: H1a-H2 de 2.5%, H2-H3 de 1.5% y H3-H4 de 3.0% (Esquema 3.28). Por otra parte existe una interacción más entre H4-H2 de 1.0% que nos está confirmando la disposición en zig-zag de la cadena aminohidroxilada, en disolución. Sin embargo, el nOe que confirma la estructura del dioxolano **40** es el que aparece entre **H5-H3 de 2.0%**, de suficiente intensidad (Esquema 3.28).

Efectuando un análisis conformacional, para la dihidroxilación *anti* al hidroxilo, **34** conduciría al dioxolano **40**, en su conformación preferente de tipo sobre **XXV**. Para la dihidroxilación *sin* al hidroxilo, **35** conduciría a un hipotético dioxolano, cuya conformación tipo sobre **XXVI** aparece en el esquema 3.28. Mientras que en **XXVI** H5 y H3 se encuentran en disposición relativa *trans*, lo suficientemente alejados como para no presentar nOe, en **XXV** H5 y H3 están en disposición relativa *cis*, especialmente cercanos.

Por otra parte, y en cuanto a las constantes de acoplamiento, H-5 aparece como un doblete de $J_{5,4} = 8.8$ Hz, que se acopla con H4, indicando, según ejemplos documentados en la bibliografía,¹²⁹ que se trata de un valor típico de protones situados en posiciones axial-axial, tal y como se observa en el conformero **XXV**. Se concluye de esta forma, que la stereoquímica del dioxolano es la de la estructura **40**, con H-4 y H-5 en disposición relativa *trans*, y por tanto, la stereoquímica relativa del tetraol que la genera es la de la estructura **34**, habiéndose producido la dihidroxilación *anti* al hidroxilo libre.

El sentido de la estereoselección, a favor de la dihidroxilación *anti* al hidroxilo libre puede explicarse si consideramos, que en la estructura **21a** el grupo voluminoso OSiBu₃ se dispone continuando la cadena carbonada en *zig-zag*, en un plano imaginario. De esta forma el grupo Ph queda dispuesto *sin* al hidroxilo libre (Esquema 3.28), impidiendo la entrada del OsO₄ por esa misma cara, debiendo hacerlo por la cara opuesta a ambos grupos (Ph y OH).

Esquema 3.28



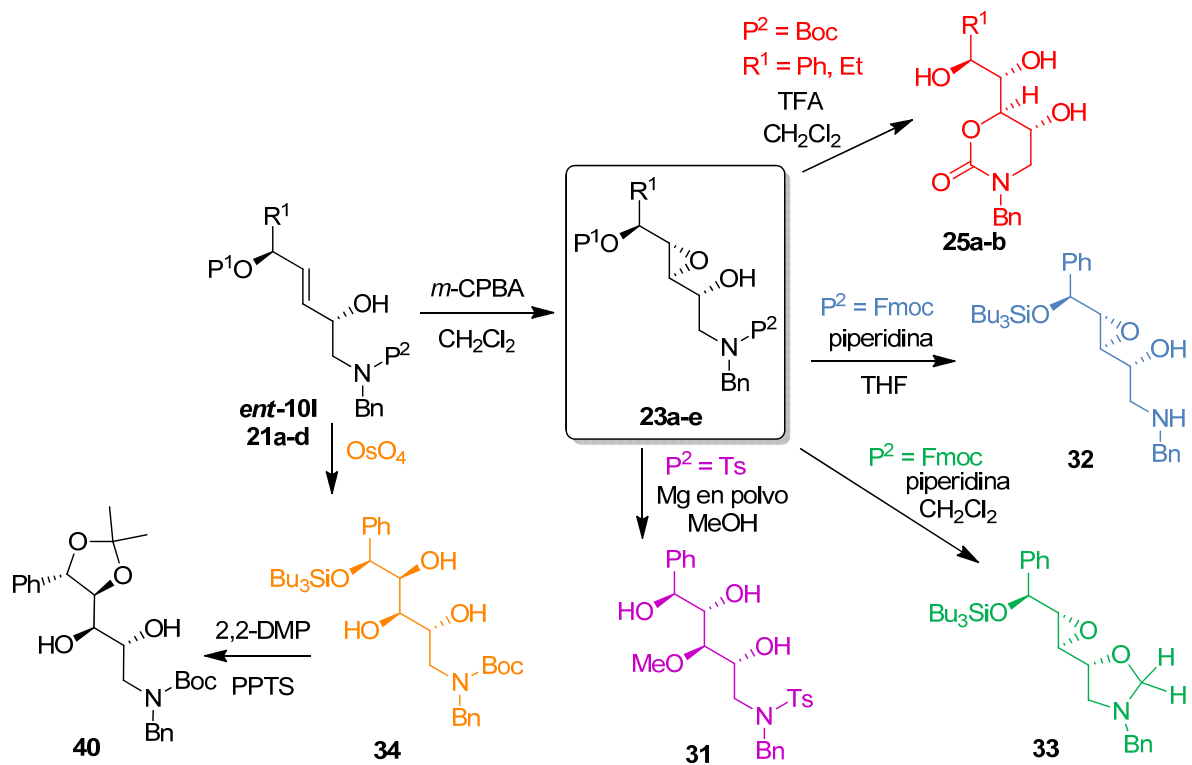
¹²⁹ Es sabido que la constante de acoplamiento para los *trans* 1,3-dioxolanos es mayor (8.0-9.0 Hz) que para los *cis* (6.0-7.0 Hz). Ver: (a) Anet, F. A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 747-752. (b) Adamczeski, M.; Quiñoá, E.; Crews, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1598-1602. (c) Adamczeski, M.; Quiñoá, E.; Crews, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 647-654. (d) Trost, B. M.; Crawley, M. L.; Lee, C. B. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2171-2187.

3.7. CONCLUSIONES.

En este capítulo se ha explorado la reactividad de los 1,4-dioles monoprottegidos **ent-10** con sustitución alifática ($R^1 = \text{Et}$) y aromática ($R^1 = \text{Ph}$) en el carbono alílico. Se han preparado derivados con distintos grupos protectores en el nitrógeno (**21a-e**, $P^3 = \text{Boc}$, Fmoc , Ts), así como algunos acetatos del hidroxilo libre. Se ha estudiado la epoxidación electrófila (*m*-CPBA), obteniendo epoxidioles (**23a-e**) con elevado stereocontrol (92:8 a 100:0) a favor del isómero *sin*, controlado por el hidroxilo libre en posición alílica. Estos epoxidioles, dependiendo de las condiciones de reacción y del grupo protector elegido, han permitido la obtención de una variedad de estructuras, como son 1,3-oxazin-2-onas (**25a-b**), amino epoxidioles libres monoprottegidos (**32**), oxazolinas (**33**) o aminopolioles de configuración *anti-anti-anti* (**31**) (Esquema 3.29).

Por otra parte, la dihidroxilación en condiciones catalíticas no enantioselectiva ($\text{OsO}_4/\text{Me}_3\text{NO}$) del 1,4-sililoxialcohol **21a** conduce de forma muy estereoselectiva (94:6) al aminotetraol monoprottegido de configuración relativa *sin-sin-anti* **34** (Esquema 3.29).

Esquema 3.29

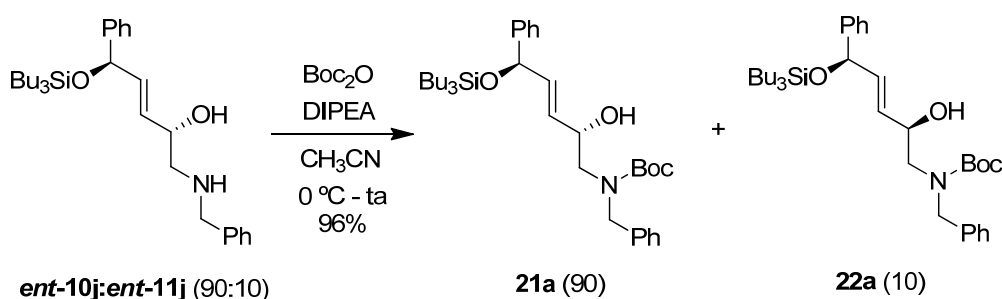


3.8. PARTE EXPERIMENTAL.

3.8.1. Procedimiento general de síntesis de *tert*-butil carbamatos.

Sobre una disolución fría (0 °C) de aminodiol en CH₃CN (10 mL/mmol) se añadió DIPEA (1.5 equiv) y Boc₂O (1.2 equiv). Se dejó subir la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente y se monitorizó la desaparición del producto de partida por CCF. El crudo se concentró por evaporación del disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna.

3.8.1.1. Síntesis de (+)-Bencil [(2*S*,3*E*,5*R*)-5-fenil-2-hidroxi-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo, **21a**, y Bencil [(2*R*,3*E*,5*R*)-5-fenil-2-hidroxi-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo, **22a**.

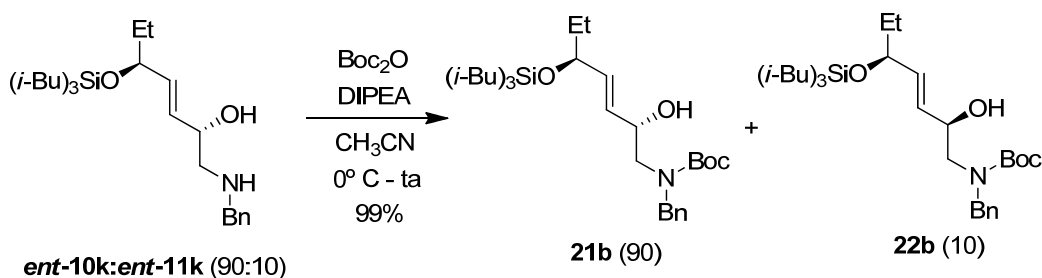


A partir de una mezcla 90:10 de sililoxi alcoholes **ent-10j:ent-11j** (172 mg, 0.36 mmol) en 3.6 mL de CH₃CN, DIPEA (0.12 mL, 93 mg, 0.72 mmol, 2.0 equiv) y Boc₂O (94.0 mg, 0.43 mmol, 1.2 equiv), siguiendo el procedimiento general, y tras purificación cromatográfica (10-60% EtOAc-hexano) se obtuvo **21a** (190 mg, 92%) y una mezcla de **21a:22a** (10 mg, 4%) como aceites naranjas.

Datos de **21a**: *R_f* 0.34 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} +85.4$ (*c* = 2.08). **¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C)**, **COSY** δ 0.49-0.53 (m, 6 H, 3 x CH₂ *n*-Bu), 0.79 (t, 9 H, *J* = 6.9 Hz, 3 x CH₃ *n*-Bu), 1.17-1.24 (m, 12 H, 6 x CH₂ *n*-Bu), 1.41 (s, 9 H, 3 x CH₃ *t*-Bu), 3.20 (dd, 1 H, *J* = 14.1, 3.1 Hz, H-1a), 3.25-3.45 (m, 1 H, H-1b), 3.45 (s ancho, 1 H, OH), 4.28 (ddd, 1 H, *J* = 15.5, 10.2, 4.9 Hz, H-2), 4.34-4.48 (m, 2 H, CH₂ Bn), 5.11 (d, 1 H, *J* = 5.6 Hz, H-5), 5.60 (ddd, 1 H, *J* = 15.4, 5.7, 1.2 Hz, H-3), 5.80 (dd, 1 H, *J* = 15.3, 5.4 Hz, H-4), 7.13-7.16 (m, 2 H, Ar), 7.17-7.21 (m, 1 H, Ar), 7.22 (m, 1 H, Ar), 7.23-7.28 (m, 6 H, Ar). **¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C)**, **HSQC** δ 13.7 (3 x CH₂ *n*-Bu y 3 x CH₃ *n*-Bu), 25.3 (3 x CH₂ *n*-Bu), 26.6 (3 x CH₂ *n*-Bu), 28.3 (3 x CH₃ *t*-Bu), 52.5 (CH₂ Bn), 53.5 (C-1), 71.7 (C-2), 74.6 (C-5), 80.7 (C *t*-Bu), 126.1 (2 x Ar), 127.1 (4 x Ar), 127.2 (Ar), 128.1 (Ar), 128.5 (2 x Ar), 129.2 (C-3), 135.1 (C-4), 138.1 (Ar), 143.8 (Ar), 157.7 (C=O). **IR** (película): 3434, 3087, 3064, 3030, 2957, 2924, 2871, 1695, 1494, 1455, 1412, 1366, 1297, 1246, 1168, 1130, 1079, 1028, 967, 888, 758, 733, 699 cm⁻¹. **EMAR** (ES) *m/z* calculado para C₃₅H₅₅NNaO₄Si [M+Na]⁺ 604.3798, encontrado 604.3816.

Datos parciales de **22a** (de la mezcla): *R_f* 0.36 (20% EtOAc-hexano). Las señales de RMN coinciden con las de **21a**.

3.8.1.2. Síntesis de (+)-Bencil [(2*S*,3*E*,5*S*)-2-hidroxi-5-(triisobutilsililoxi)hept-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo, **21b**, y Bencil [(2*R*,3*E*,5*S*)-2-hidroxi-5-(triisobutilsililoxi)hept-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo, **22b**.

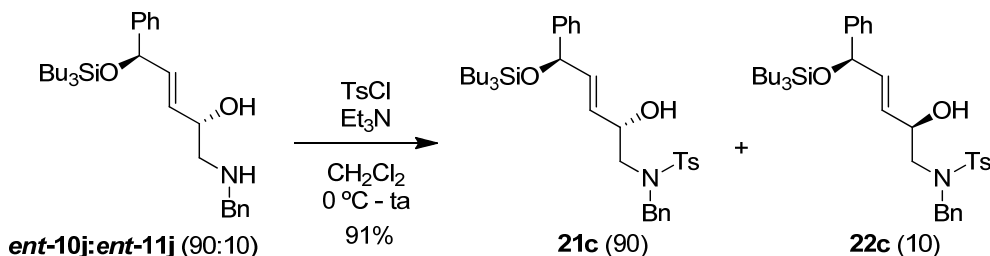


A partir de una mezcla 90:10 de sililoxi alcoholes **ent-10k:ent-11k** (24 mg, 0.055 mmol) en 0.6 mL de CH₃CN, DIPEA (20 µL, 0.11 mmol, 2.0 equiv) y Boc₂O (18.0 mg, 0.083 mmol, 1.2 equiv), siguiendo el procedimiento general, y tras purificación cromatográfica (10-60% EtOAc-hexano) se obtuvo **21b** (26 mg, 90%) y una mezcla de **21b:22b** (3 mg, 9%) como aceites amarillos.

Datos de **21b**: *R_f* 0.43 (20% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ +50.1 (*c* = 1.05). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C), COSY δ 0.58 (d, 6 H, *J* = 6.8 Hz, 3 x CH₂ *i*-Bu), 0.81 (t, 3 H, *J* = 7.4 Hz, H-7), 0.92 (d, 18 H, *J* = 6.6 Hz, 6 x CH₃ *i*-Bu), 1.43-1.55 (m, 2 H, H-6), 1.46 (s, 9 H, 3 x CH₃ *t*-Bu), 1.80 (sept, 3 H, *J* = 6.6 Hz, 3 x CH *i*-Bu), 3.22 (dd, 1 H, *J* = 14.4, 3.4 Hz, H-1a), 3.28 (s ancho, 1 H, H-1b), 4.06 (q, 1 H, *J* = 6.3 Hz, H-2), 4.28-4.34 (m, 1 H, H-5), 4.45 (d, 1 H, *J* = 15.5 Hz, Ha Bn), 4.53 (d, 1 H, *J* = 15.5 Hz, Hb Bn), 5.51 (ddd, 1 H, *J* = 15.6, 5.8, 0.8 Hz, H-3), 5.66 (ddd, 1 H, *J* = 15.6, 6.3, 1.0 Hz, H-4), 7.20-7.26 (m, 3 H, Ar), 7.29-7.33 (m, 2 H, Ar). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C), HSQC δ 9.1 (C-7), 24.3 (3 x CH *i*-Bu), 26.2 (3 x CH₂ *i*-Bu), 26.5 (3 x CH₃ *i*-Bu), 26.6 (3 x CH₃ *i*-Bu), 28.4 (3 x CH₃ *t*-Bu), 31.0 (C-6), 51.3 (CH₂ Bn), 53.7 (C-1), 71.8 (C-2), 73.9 (C-5), 80.6 (C *t*-Bu), 127.3 (2 x Ar), 128.6 (3 x Ar), 129.9 (C-3), 135.2 (C-4), 138.3 (Ar), 151.8 (C=O). IR (película): 3434, 3065, 3030, 2957, 2924, 2872, 2858, 1695, 1465, 1455, 1412, 1366, 1246, 1168, 1130, 1079, 1028, 967, 888, 699 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₃₁H₅₆NO₄Si [M+H]⁺ 534.3973, encontrado 534.3998.

Datos parciales de **22b** (de la mezcla): *R_f* 0.46 (20% EtOAc-hexano). Las señales de RMN coinciden con las de **21b**.

3.8.2. Síntesis de (+)-(2*S*,3*E*,5*R*)-1-(Benciltosilamino)-5-fenil-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-2-ol, **21c**, y (2*R*,3*E*,5*R*)-1-(Benciltosilamino)-5-fenil-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-2-ol, **22c**.

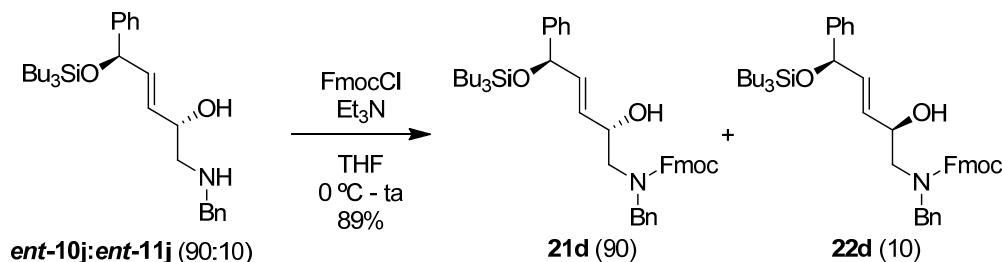


A una disolución fría (0 °C) de 1.0 equiv de una mezcla 90:10 de sililoxi alcoholes **ent-10j:ent-11j** (170 mg, 0.35 mmol) en 3.6 mL de CH₂Cl₂, se añadieron 3.0 equiv de Et₃N (0.15 mL) y 1.3 equiv de TsCl (88.0 mg). La mezcla se agitó, dejando subir la temperatura desde 0 °C hasta temperatura ambiente, monitorizando la reacción por CCF hasta la desaparición del producto de partida (1 d). El crudo se concentró, eliminando el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (10-60% EtOAc-hexano) para obtener una fracción pura de **21c** (182 mg, 81%) como aceite naranja y una mezcla de **21c** y **22c** (22 mg, 10%).

Datos de **21c**: *R*_f 0.30 (40% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} +70.3$ (*c* = 1.03). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 0.50-0.54 (m, 6 H, 3 x CH₂ *n*-Bu), 0.81 (t, 9 H, *J* = 6.9 Hz, 3 x CH₃ *n*-Bu), 1.18-1.25 (m, 12 H, 6 x CH₂ *n*-Bu), 2.33 (d, 1 H, *J* = 3.1 Hz, OH), 2.42 (s, 3 H, CH₃ Ts), 3.01 (dd, 1 H, *J* = 14.8, 3.1 Hz, H-1a), 3.21 (dd, 1 H, *J* = 15.0, 9.0 Hz, H-1b), 3.96-3.99 (m, 1 H, H-2), 4.21 (d, 1 H, *J* = 14.7 Hz, Ha Bn), 4.54 (d, 1 H, *J* = 14.8 Hz, Hb Bn), 5.07 (d, 1 H, *J* = 5.4 Hz, H-5), 5.49 (ddd, 1 H, *J* = 15.4, 5.9, 1.2 Hz, H-3), 5.64 (ddd, 1 H, *J* = 15.4, 5.5, 1.2 Hz, H-4), 7.20-7.30 (m, 12 H, Ar), 7.71 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, Ts). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 13.6 (3 x CH₂ *n*-Bu), 13.7 (3 x CH₃ *n*-Bu), 21.5 (CH₃ Ts), 25.3 (3 x CH₂ *n*-Bu), 26.5 (3 x CH₂ *n*-Bu), 53.7 (CH₂ Bn), 54.4 (C-1), 70.2 (C-2), 74.4 (C-5), 126.1 (2 x Ar), 127.1 (C-3), 127.2 (2 x Ar), 127.96 (Ar), 128.01 (Ar), 128.1 (2 x Ar), 128.4 (2 x Ar), 128.7 (2 x Ar), 129.7 (2 x Ar), 135.8 (C-4), 136.1 (Ar), 136.4 (Ar), 143.4 (Ar), 143.5 (Ar). IR (película): 3497, 3055, 2958, 2925, 2872, 2859, 1686, 1599, 1496, 1456, 1421, 1339, 1266, 1159, 1089, 936, 896, 816, 740, 704 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₃₇H₅₂NO₃SSi [M+H-H₂O]⁺ 618.3432, encontrado 618.3458.

Datos parciales de **22c** (de la mezcla): *R*_f 0.32 (40% EtOAc-hexano). Las señales de RMN coinciden con las de **21c**, excepto para ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 4.23 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, Ha Bn), 4.49 (d, 1 H, *J* = 14.8 Hz, Hb Bn).

3.8.3. Síntesis de (+)-Bencil [(2*S*,5*R*,3*E*)-5-fenil-2-hidroxi-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-1-il]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo, **21d**, y Bencil [(2*R*,5*R*,3*E*)-5-fenil-2-hidroxi-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-1-il]carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo, **22d**.



A una disolución fría (0 °C) de 1.0 equiv de una mezcla 90:10 de sililoxi alcoholes **ent-10j:ent-11j** (150 mg, 0.31 mmol) en 3.1 mL de THF, se añadieron 3.0 equiv de Et₃N (0.13 mL) y 1.2 equiv de FmocCl (97.0 mg). La mezcla se agitó, dejando subir la temperatura desde 0 °C hasta temperatura ambiente, monitorizando la reacción por CCF hasta la desaparición del producto de

partida (1 d). El crudo se concentró, eliminando el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (10-60% EtOAc-hexano) para obtener una fracción pura de **21d** (183 mg, 84%) como aceite incoloro y una mezcla de **21d** y **22d** (10 mg, 5%).

Datos de **21d**: R_f 0.42 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} +65.8$ ($c = 1.12$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.52-0.56 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu), 0.82 (t, 9 H, $J = 6.9$ Hz, 3 x CH_3 *n*-Bu), 1.20-1.26 (m, 12 H, 6 x CH_2 *n*-Bu), 3.28 (d, 1 H, $J = 14.1$ Hz, H-1a), 3.37 (dd, 1 H, $J = 14.5$, 8.5 Hz, H-1b), 4.19 (d, 1 H, $J = 6.1$ Hz, CH Fmoc), 4.34 (s ancho, 1 H, H-2), 4.37-4.69 (m, 4 H, CH_2 Bn y CH_2 Fmoc), 5.14 (d, 1 H, $J = 4.6$ Hz, H-5), 5.65 (dd, 1 H, $J = 15.5$, 5.2 Hz, H-3), 5.85 (dd, 1 H, $J = 15.2$, 5.0 Hz, H-4), 7.02-7.72 (m, 18 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 13.70 (3 x CH_2 *n*-Bu), 13.71 (3 x CH_3 *n*-Bu), 25.3 (3 x CH_2 *n*-Bu), 26.5 (3 x CH_2 *n*-Bu), 47.2 (CH Fmoc), 51.8 (C-1), 53.7 (CH_2 Bn), 67.7 (CH_2 Fmoc), 71.4 (C-2), 74.6 (C-5), 119.9 (2x), 124.6, 124.9, 126.1 (2x), 127.0 (2x), 127.3, 127.6 (4x), 128.1 (2x), 128.6 (2x), 128.9, 135.3 (2x), 137.2, 141.3 (2x), 143.6, 143.7, 143.9, 157.8 (C=O). IR (película): 3436, 3054, 2958, 2925, 2872, 2306, 1698, 1605, 1495, 1478, 1452, 1422, 1265, 1124, 1079, 1028, 971, 895, 740, 701 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{57}\text{NNaO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 726.3949, encontrado 726.3921.

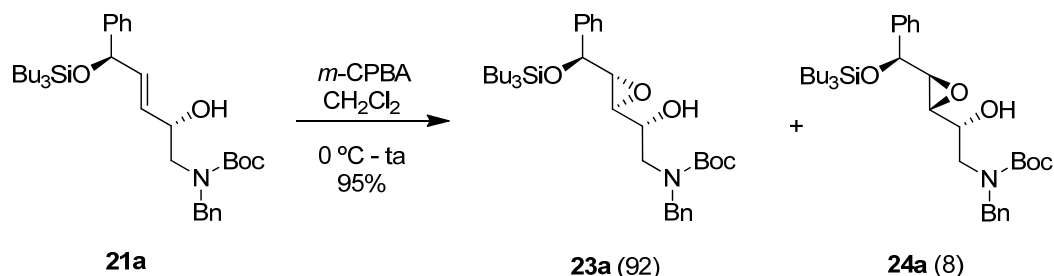
Se observó un segundo rotámero de **21d**, con idénticas señales de RMN excepto para $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 2.80-2.93 (m, 2 H, H-1), 3.89 (s ancho, 1 H, H-2), 5.10 (s ancho, 1 H, H-5), 5.39 (dd, 1 H, $J = 14.8$, 3.8 Hz, H-3), 5.62 (dd, 1 H, $J = 16.8$, 5.0 Hz, H-4).

Datos parciales de **22d** (de la mezcla): R_f 0.46 (20% EtOAc-hexano). Las señales de RMN coinciden con las de **21d**.

3.8.4. Procedimiento general para la epoxidación con *m*-CPBA.

Sobre una disolución de 1.0 equiv de sustrato en CH_2Cl_2 (10 mL/mmol) a 0 °C se añadió 1.2 equiv de *m*-CPBA (70% de pureza), y se dejó subir la temperatura siguiendo la reacción por CCF (4 h). El ácido *m*-clorobenzoico generado se filtró y se hidrolizó con disolución saturada de NaHCO_3 (5 mL/mmol) y H_2O (5 mL/mmol), diluyéndose con EtOAc. Se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL/mmol), se lavó con disolución saturada de NaHCO_3 (5 mL/mmol) y NaCl (5 mL/mmol), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Posteriormente, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.

3.8.4.1. Síntesis de (+)-Bencil [(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-fenil-2-hidroxi-5-(tributilsililoxi)-3,4-(oxiranil)pentil]carbamato de *terc*-butilo, **23a, y Bencil [(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-fenil-2-hidroxi-5-(tributilsililoxi)-3,4-(oxiranil)pentil]carbamato de *terc*-butilo, **24a**.**

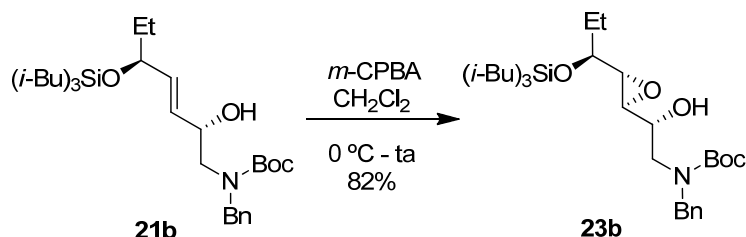


A partir del silioxialcohol **21a** (46 mg, 0.079 mmol) y *m*-CPBA (21.0 mg, 0.09 mmol, 1.2 equiv) en CH_2Cl_2 , siguiendo el procedimiento general (4 h), se obtuvo una mezcla 92:8 de los epóxidos **23a:24a** que tras purificación cromatográfica (5-50% EtOAc-hexano) condujo a **23a** (42 mg, 89%) y **24a** (3 mg, 6%) como aceites incoloros.

Datos de **23a**: R_f 0.30 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} +35.8$ ($c = 0.21$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 40 °C), COSY δ 0.48-0.53 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu), 0.81 (t, 9 H, $J = 6.8$ Hz, 3 x CH_3 *n*-Bu), 1.15-1.28 (m, 12 H, 6 x CH_2 *n*-Bu), 1.43 (s, 9 H, 3 x CH_3 *t*-Bu), 3.02-3.05 (m, 2 H, H-3 y H-4), 3.23 (dd, 1 H, $J = 14.3, 3.5$ Hz, H-1), 3.28-3.47 (ancha, 1 H, H-1), 3.72-3.79 (m, 1 H, H-2), 4.34 (m, 2 H, CH_2 Bn), 4.69 (d, 1 H, $J = 3.3$ Hz, H-5), 7.12-7.19 (m, 2 H, Ar), 7.21-7.32 (m, 8 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 40 °C), HSQC δ 13.7 (3 x CH_2 *n*-Bu y 3 x CH_3 *n*-Bu), 25.3 (3 x CH_2 *n*-Bu), 26.5 (3 x CH_2 *n*-Bu), 28.4 (3 x CH_3 *t*-Bu), 49.9 (C-1), 50.5 (CH_2 Bn), 56.8 y 56.9 (C-3 y C-4), 69.7 (C-2), 72.7 (C-5), 80.6 (C *t*-Bu), 126.4 (2 x Ar), 127.3 (4 x Ar), 127.8 (2 x Ar), 128.3 (Ar), 128.6 (Ar), 138.1 (Ar), 141.3 (Ar), 157.9 (C=O). IR (película): 3364, 3065, 2957, 2924, 2872, 1674, 1575, 1488, 1454, 1367, 1251, 1142, 1076, 1028, 888, 753, 701 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{NNaO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 620.3747, encontrado 620.3736.

Datos parciales de **24a**: R_f 0.35 (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 40 °C), COSY δ 0.49-0.53 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu), 0.82 (t, 9 H, $J = 6.8$ Hz, 3 x CH_3 *n*-Bu), 1.17-1.27 (m, 12 H, 6 x CH_2 *n*-Bu), 1.43 (s, 9 H, 3 x CH_3 *t*-Bu), 3.02-3.05 (m, 2 H, H-3 y H-4), 3.23 (dd, 1 H, $J = 14.5, 3.7$ Hz, H-1), 3.28-3.47 (ancha, 1 H, H-1), 3.72-3.79 (m, 1 H, H-2), 4.37-4.51 (m, 2 H, CH_2 Bn), 4.69 (d, 1 H, $J = 3.2$ Hz, H-5), 7.12-7.19 (m, 2 H, Ar), 7.21-7.32 (m, 8 H, Ar).

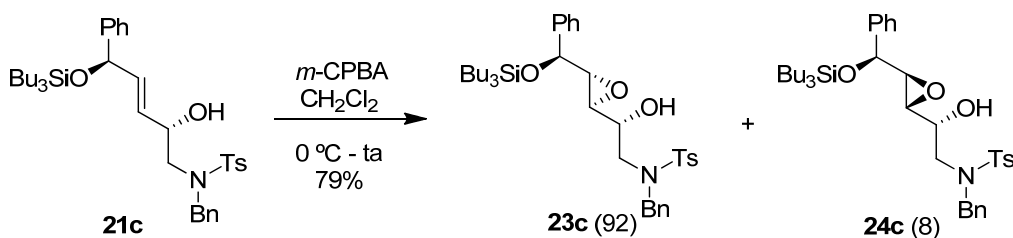
3.8.4.2. Síntesis de (+)-Bencil [(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-hidroxi-5-(triisobutilsililoxi)-3,4-(oxiranil)heptil]carbamato de *terc*-butilo, **23b.**



A partir del sililoxialcohol **21b** (8 mg, 0.023 mmol, 1.0 equiv) y *m*-CPBA (5 mg, 0.27 mmol, 1.2 equiv) en CH₂Cl₂, siguiendo el procedimiento general (4 h), y tras purificación cromatográfica (10-60% EtOAc-hexano) se obtuvo una fracción pura de **23b** (10 mg, 82%) como aceite amarillo.

Datos de **23b**: *R_f* 0.35 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} +29.5$ (*c* = 0.75). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C), COSY δ 0.60 (dd, 3 H, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 3 x Ha CH₂ *i*-Bu), 0.66 (dd, 3 H, *J* = 15.0, 6.8 Hz, 3 x Hb CH₂ *i*-Bu), 0.89 (t, 3 H, *J* = 7.4 Hz, H-7), 0.93 (d, 9 H, *J* = 6.6 Hz, 3 x CH₃ *i*-Bu), 0.94 (d, 9 H, *J* = 6.6 Hz, 3 x CH₃ *i*-Bu), 1.46-1.55 (m, 2 H, H-6), 1.46 (s, 9 H, 3 x CH₃ *t*-Bu), 1.82 (sept, 3 H, *J* = 6.7 Hz, 3 x CH *i*-Bu), 2.78 (dd, 1 H, *J* = 3.7, 2.3 Hz, H-3), 2.89 (dd, 1 H, *J* = 6.8, 2.3 Hz, H-4), 3.28 (dd, 1 H, *J* = 12.9, 6.3 Hz, H-1a), 3.33 (s ancho, 1 H, H-1b), 3.38 (s ancho, 1 H, H-5), 3.78 (s ancho, 1 H, H-2), 4.48 (d, 1 H, *J* = 15.5 Hz, Ha Bn), 4.55 (d, 1 H, *J* = 15.3 Hz, Hb Bn), 7.21-7.26 (m, 3 H, Ar), 7.29-7.33 (m, 2 H, Ar). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C), HSQC δ 9.6 (C-7), 24.2 (3 x CH *i*-Bu), 26.0 (3 x CH₂ *i*-Bu), 26.51 (3 x CH₃ *i*-Bu), 26.55 (3 x CH₃ *i*-Bu), 28.0 (C-6), 28.4 (3 x CH₃ *t*-Bu), 50.8 (C-1), 52.4 (CH₂ Bn), 57.5 (C-3), 59.0 (C-4), 71.4 (C-2), 74.9 (C-5), 80.6 (C *t*-Bu), 127.4 (2 x Ar), 128.6 (3 x Ar), 138.2 (Ar), 151.4 (C=O). IR (película): 3364, 3065, 3032, 2957, 2924, 2872, 1674, 1488, 1454, 1367, 1251, 1142, 1076, 1028, 888, 753, 701 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₃₁H₅₆NO₅Si [M+H]⁺ 550.3922, encontrado 550.3922.

3.8.4.3. Síntesis de (+)-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-1-(Benciltosilamino)-5-fenil-5-(tributilsililo)-3,4-(oxiranil)pentan-2-ol, **23c**, y (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-1-(Benciltosilamino)-5-fenil-5-(tributilsililo)-3,4-(oxiranil)pentan-2-ol, **24c**.



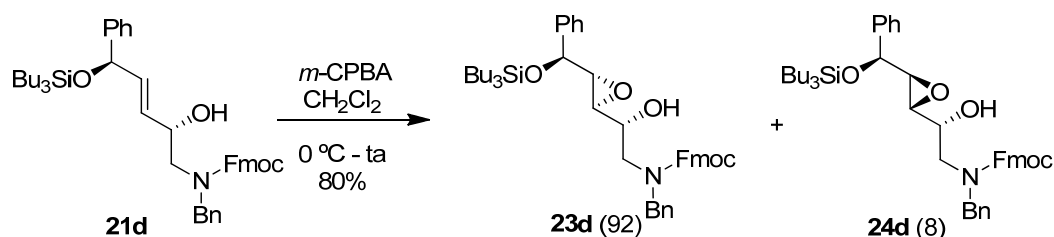
A partir del sililoxialcohol **21c** (97 mg, 0.153 mmol, 1.0 equiv) y *m*-CPBA (46 mg, 0.183 mmol, 1.2 equiv) en CH₂Cl₂, siguiendo el procedimiento general (4 h), se obtuvo una mezcla 92:8 de los epóxidos **23c:24c** que tras purificación cromatográfica (10-60% EtOAc-hexano) condujo a **23c** (69 mg, 70%) y una mezcla de **23c:24c** (9 mg, 9%) como aceites incoloros.

Datos de **23c**: *R_f* 0.25 (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} +70.4$ (*c* = 2.20). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.46-0.50 (m, 6 H, 3 x CH₂ *n*-Bu), 0.79 (t, 9 H, *J* = 6.9 Hz, 3 x CH₃ *n*-Bu), 1.14-1.24 (m, 12 H, 6 x CH₂ *n*-Bu), 2.20 (d, 1 H, *J* = 5.6 Hz, OH), 2.42 (s, 3 H, CH₃ Ts), 2.86 (dd, 1 H, *J* = 3.5, 2.2 Hz, H-4), 2.90 (dd, 1 H, *J* = 3.9, 2.2 Hz, H-3), 3.09 (dd, 1 H, *J* = 15.0, 3.9 Hz, H-1a), 3.20 (dd, 1 H, *J* = 15.0, 8.5 Hz, H-1b), 3.41-3.46 (m, 1 H, H-2), 4.25 (d, 1 H, *J* = 14.6 Hz, Ha Bn), 4.40 (d, 1 H, *J* = 14.7 Hz, Hb Bn), 4.62 (d, 1 H, *J* = 3.5 Hz, H-5), 7.16-7.18 (m, 2 H, Ar), 7.23-7.32 (m, 10 H, Ar), 7.67 (d, 2 H, *J* = 7.7 Hz, Ts). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ 13.5 (3 x CH₂ *n*-Bu), 13.7 (3 x CH₃ *n*-Bu), 21.5 (CH₃ Ts), 25.2 (3 x CH₂ *n*-Bu), 26.5 (3 x CH₂ *n*-Bu), 51.8 (C-1), 53.6 (CH₂ Bn), 56.1 (C-3), 59.0

(C-4), 68.8 (C-2), 72.4 (C-5), 126.4 (2 x Ar), 127.3 (2 x Ar), 127.8 (Ar), 128.0 (Ar), 128.2 (2 x Ar), 128.5 (4 x Ar), 128.7 (2 x Ar), 129.8 (2 x Ar), 135.8 (Ar), 136.2 (Ar), 141.0 (Ar), 143.6 (Ar). **IR** (película): 3469, 3056, 2958, 2926, 2872, 2859, 1638, 1599, 1496, 1456, 1340, 1266, 1198, 1160, 1092, 1026, 895, 816, 738, 704 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 669.3752, encontrado 669.3700.

Datos parciales de **24c** (de la mezcla): R_f 0.29 (30% EtOAc-hexano). Las señales de RMN coinciden con las de **23c**, excepto para ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 3.07 (dd, 1 H, $J = 16.0, 4.7$ Hz, H-1a), 4.20 (d, 1 H, $J = 14.6$ Hz, Ha Bn), 4.33 (d, 1 H, $J = 14.8$ Hz, Hb Bn).

3.8.4.4. Síntesis de (+)-Bencil [(2S,3S,4R,5S)-5-fenil-2-hidroxi-5-(tributilsililoxi)-3,4-(oxiranil)pent-3-en-1-il]carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo, 23d, y Bencil [(2S,3S,4R,5S)-5-fenil-2-hidroxi-5-(tributilsililoxi)-3,4-(oxiranil)pent-3-en-1-il]carbamato de (9H-Fluoren-9-il)metilo, 24d.



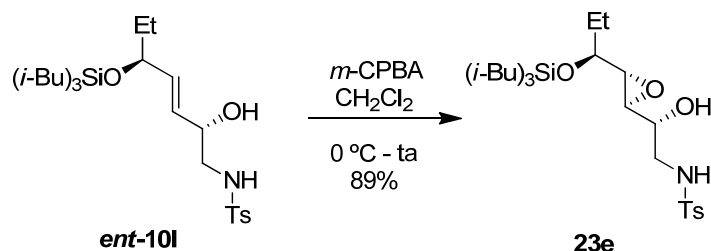
A partir del siloxialcohol **21d** (83 mg, 0.118 mmol, 1.0 equiv) y $m\text{-CPBA}$ (35 mg, 0.141 mmol, 1.2 equiv) en CH_2Cl_2 , siguiendo el procedimiento general (4 h), se obtuvo una mezcla 92:8 de los epóxidos **23d:24d** que tras purificación cromatográfica (10-60% EtOAc-hexano) condujo a **23d** (61 mg, 72%) y una mezcla de **23d:24d** (7 mg, 8%) como aceites naranjas.

Datos de **23d**: R_f 0.45 (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} +42.9$ ($c = 1.02$). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.49-0.53 (m, 6 H, 3 x CH_2 $n\text{-Bu}$), 0.81 (t, 9 H, $J = 6.7$ Hz, 3 x CH_3 $n\text{-Bu}$), 1.18-1.26 (m, 12 H, 6 x CH_2 $n\text{-Bu}$), 3.06 (s ancho, 2 H, H-3 y H-4), 3.28-3.44 (m, 2 H, H-1), 3.79-3.82 (m, 1 H, H-2), 4.20 (t, 1 H, $J = 5.9$ Hz, CH Fmoc), 4.35-4.65 (m, 4 H, CH_2 Bn y CH_2 Fmoc), 5.14 (s ancho, 1 H, H-5), 6.99-7.72 (m, 18 H, Ar). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 13.6 (3 x CH_2 $n\text{-Bu}$), 13.7 (3 x CH_3 $n\text{-Bu}$), 25.2 (3 x CH_2 $n\text{-Bu}$), 26.5 (3 x CH_2 $n\text{-Bu}$), 47.2 (CH Fmoc), 51.4 (C-1), 53.4 (CH_2 Bn), 56.4 y 58.7 (C-3 y C-4), 67.7 (CH_2 Fmoc), 69.4 (C-2), 72.4 (C-5), 120.0 (2x), 124.9, 126.3, 127.1 (2x), 127.2 (2x), 127.4, 127.6 (4x), 127.8 (2x), 128.3 (2x), 128.7, 135.3 (2x), 137.2, 141.1, 141.3, 143.8, 157.5 (C=O). **IR** (película): 3425, 3055, 2986, 2958, 2925, 2872, 2859, 1698, 1478, 1453, 1422, 1377, 1363, 1265, 1199, 1129, 1028, 895, 740, 702 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{NO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 720.4079, encontrado 720.4108.

Se observó un segundo rotámetro de **23d**, con idénticas señales de RMN excepto para ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 2.73-2.93 (m, 2 H, H-3 y H-4).

Datos parciales de **24d**: R_f 0.48 (20% EtOAc-hexano). Las señales de RMN coinciden con las de **23d**.

3.8.4.5. Síntesis de (+)-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-1-(Tosilamino)-5-(triisobutilsililoxi)-3,4-(oxiranil)heptan-2-ol, **23e**.



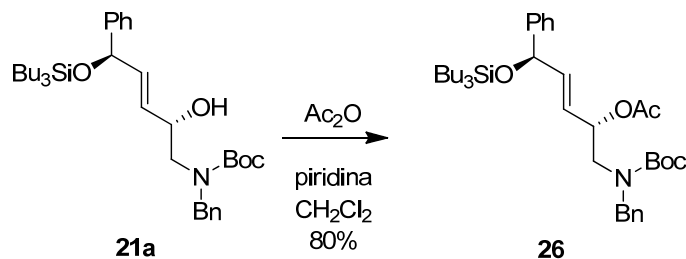
A partir de la sulfonamida **ent-10I** (10 mg, 0.02 mmol, 1.0 equiv) y *m*-CPBA (6 mg, 0.024 mmol, 3.0 equiv) en CH_2Cl_2 , siguiendo el procedimiento general (2 h), y tras purificación cromatográfica (10-60% EtOAc-hexano) se obtuvo una fracción pura de **23e** (9 mg, 89%) como aceite amarillo.

Datos de **23e**: R_f 0.26 (60% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} +29.5$ ($c = 0.75$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.57 (dd, 3 H, $J = 12.8, 6.0$ Hz, 3 x Ha CH_2 *i*-Bu), 0.62 (dd, 3 H, $J = 14.9, 6.9$ Hz, 3 x Hb CH_2 *i*-Bu), 0.89 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz, H-7), 0.92 (d, 9 H, $J = 6.6$ Hz, 3 x CH_3 *i*-Bu), 0.93 (d, 9 H, $J = 6.4$ Hz, 3 x CH_3 *i*-Bu), 1.50-1.55 (m, 2 H, H-6), 1.80 (sept, 3 H, $J = 6.6$ Hz, 3 x CH *i*-Bu), 2.42 (s, 3 H, CH_3 Ts), 2.85 (dd, 1 H, $J = 4.1, 2.3$ Hz, H-3), 2.90 (dd, 1 H, $J = 6.7, 2.3$ Hz, H-4), 2.96 (ddd, 1 H, $J = 12.2, 7.5, 4.5$ Hz, H-1a), 3.18 (ddd, 1 H, $J = 12.0, 8.0, 3.9$ Hz, H-1b), 3.27 (q, 1 H, $J = 6.3$ Hz, H-5), 3.65-3.66 (m, 1 H, H-2), 4.83 (dd, 1 H, $J = 7.8, 4.4$ Hz, NH), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, Ts), 7.73 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ts). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ 9.7 (C-7), 21.5 (CH_3 Ts), 24.2 (3 x CH *i*-Bu), 25.7 (3 x CH_2 *i*-Bu), 26.47 (3 x CH_3 *i*-Bu), 26.50 (3 x CH_3 *i*-Bu), 27.9 (C-6), 46.5 (C-1), 56.9 (C-3), 59.3 (C-4), 68.7 (C-2), 74.4 (C-5), 127.1 (2 x Ts), 129.8 (2 x Ts), 136.5 (Ts), 143.7 (Ts). IR (película): 3469, 3056, 2958, 2926, 2872, 2859, 1638, 1599, 1496, 1456, 1340, 1266, 1198, 1160, 1092, 1026, 895, 816, 738, 704 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{NO}_5\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514.3017, encontrado 514.3038.

3.8.5. Procedimiento general para la acetilación de alcoholes.

Sobre una disolución fría (0 °C) del correspondiente alcohol en CH_2Cl_2 (10 mL/mmol), se añadió piridina (10-40 equiv) y a continuación anhídrido acético (5-20 equiv). La mezcla se agitó dejando que alcanzara temperatura ambiente, comprobando la desaparición del producto de partida por CCF. La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (3 mL/mmol) y H_2O (3 mL/mmol). La fase acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 (3 x 4 mL/mmol) y la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (3 mL/mmol), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna.

3.8.5.1. Síntesis de (+)-Acetato de (2S,3E,5R)-1-[bencil(terc-butoxicarbonil)amino]-5-fenil-5-(tributilsililoxi)pent-3-en-2-ilo, **26**.

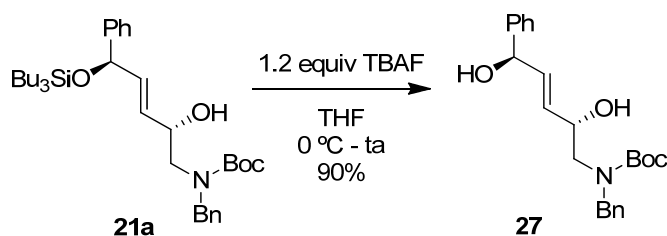


A partir del carbamato **21a** (30 mg, 0.052 mmol, 1.0 equiv), Ac₂O (25 μ L, 27 mg, 0.258 mmol, 5.0 equiv) y piridina (42 μ L, 41 mg, 0.52 mmol, 10.0 equiv) en CH₂Cl₂, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (10-60% EtOAc-hexano) se obtuvo una fracción pura de **26** (26 mg, 80%) como aceite incoloro.

Datos de **26**: *R_f* 0.40 (20% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ +50.2 (*c* = 0.97). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 50 °C), COSY δ 0.50-0.54 (m, 6 H, 3 x CH₂ *n*-Bu), 0.80 (t, 9 H, *J* = 6.9 Hz, 3 x CH₃ *n*-Bu), 1.18-1.23 (m, 12 H, 6 x CH₂ *n*-Bu), 1.43 (s, 9 H, 3 x CH₃ *t*-Bu), 1.94 (s, 3 H, CH₃ Ac), 3.29-3.31 (m, 2 H, H-1), 4.39 (s ancho, 2 H, CH₂ Bn), 5.11 (d, 1 H, *J* = 6.0 Hz, H-5), 5.49-5.54 (m, 1 H, H-2), 5.62 (dd, 1 H, *J* = 15.0, 6.3 Hz, H-3), 5.80 (dd, 1 H, *J* = 15.0, 4.5 Hz, H-4), 7.12-7.27 (m, 10 H, Ar). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, 50 °C), HSQC δ 13.6 (3 x CH₂ *n*-Bu), 13.8 (3 x CH₃ *n*-Bu), 21.0 (CH₃ Ac), 25.4 (3 x CH₂ *n*-Bu), 26.5 (3 x CH₂ *n*-Bu), 28.4 (3 x CH₃ *t*-Bu), 50.0 (CH₂ Bn), 51.5 (C-1), 72.1 (C-2), 74.5 (C-5), 80.1 (C *t*-Bu), 124.9 (Ar), 126.3 (3 x Ar), 127.1 (Ar), 127.2 (Ar), 127.3 (C-3), 128.2 (2 x Ar), 128.5 (2 x Ar), 128.6 (C-4), 137.5 (Ar), 143.4 (Ar), 155.7 (C=O). IR (película): 3419, 2958, 2925, 2872, 1751, 1700, 1496, 1455, 1411, 1369, 1217, 1169, 1136, 1079, 887, 765, 733, 701 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₃₇H₅₈NO₅Si [M+Na]⁺ 646.3898, encontrado 646.3895.

3.8.6. Desililación de 1,4-sililoxialcoholes.

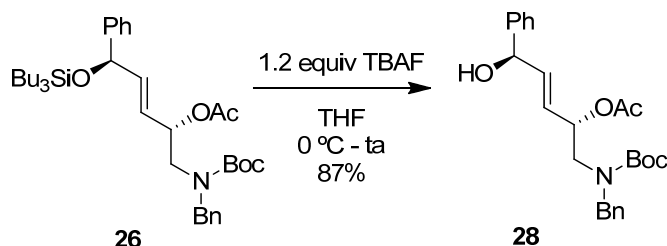
3.8.6.1. Síntesis de (+)-Bencil [(2S,3E,5R)-2,5-dihidroxi-5-fenilpent-3-en-1-il] carbamato de terc-butilo, **27**.



A partir del carbamato **21a** (37 mg, 0.064 mmol, 1.0 equiv) y TBAF (24 mg, 0.076 mmol, 1.2 equiv), en THF, siguiendo el procedimiento general (2 h), y tras purificación cromatográfica (20-70% EtOAc-hexano) se obtuvo una fracción pura de **27** (22 mg, 90%) como aceite naranja.

Datos de **27**: R_f 0.20 (50% EtOAc-hexano). $[\alpha]^{20}_D +30.6$ ($c = 2.08$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 50 °C) δ 1.44 (s, 9 H, 3 x CH_3 *t*-Bu), 2.00 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz, OH H-2), 3.24-3.30 (m, 2 H, H-1), 4.32-4.36 (m, 1 H, H-2), 4.40 (d, 1 H, $J = 15.7$ Hz, Ha Bn), 4.49 (d, 1 H, $J = 15.7$ Hz, Hb Bn), 5.17 (d, 1 H, $J = 5.5$ Hz, H-5), 5.73 (ddd, 1 H, $J = 15.5, 5.7, 1.2$ Hz, H-3), 5.94 (dd, 1 H, $J = 15.5, 5.9$ Hz, H-4), 7.17-7.34 (m, 10 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 50 °C), HSQC δ 28.4 (3 x CH_3 *t*-Bu), 52.4 (CH_2 Bn), 53.5 (C-1), 71.6 (C-2), 74.4 (C-5), 80.7 (C *t*-Bu), 126.3 (2 x Ar), 127.3 (2 x Ar), 127.4 (Ar), 127.7 (Ar), 128.5 (2 x Ar), 128.6 (2 x Ar), 131.4 (C-3), 133.8 (C-4), 138.2 (Ar), 142.8 (Ar), 157.4 (C=O). IR (película): 3434, 2957, 2924, 2871, 2858, 1695, 1464, 1455, 1412, 1366, 1246, 1168, 1130, 1079, 1028, 967, 888, 699 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NNaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 406.1989, encontrado 406.1993.

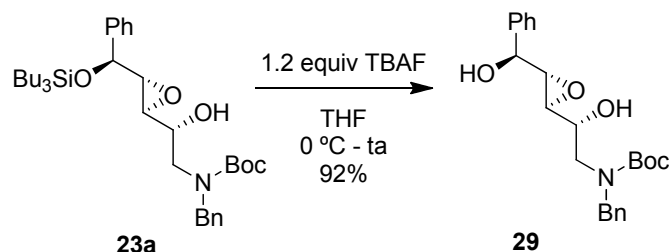
3.8.6.2. Síntesis de (+)-Acetato de (2*S*,3*E*,5*R*)-1-[bencil(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-fenil-5-hidroxipent-3-en-2-ilo, **28**.



A partir del carbamato **26** (17 mg, 0.027 mmol, 1.0 equiv) y TBAF (10 mg, 0.033 mmol, 1.2 equiv), en THF, siguiendo el procedimiento general (2 h), y tras purificación cromatográfica (10-60% EtOAc-hexano) se obtuvo una fracción pura de **28** (10 mg, 87%) como aceite naranja.

Datos de **28**: R_f 0.25 (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]^{20}_D +40.5$ ($c = 1.05$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 50 °C) δ 1.44 (s ancho, 9 H, 3 x CH_3 *t*-Bu), 1.98 (s, 3 H, CH_3 Ac), 3.38 (s ancho, 2 H, H-1), 4.44 (s ancho, 2 H, CH_2 Bn), 5.17-5.18 (m, 1 H, H-2), 5.53 (q, 1 H, $J = 6.6$ Hz, H-5), 5.73 (dd, 1 H, $J = 14.7, 5.9$ Hz, H-3), 5.91 (dd, 1 H, $J = 15.4, 5.5$ Hz, H-4), 7.17-7.33 (m, 10 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 50 °C), HSQC δ 21.0 (CH_3 Ac), 28.4 (3 x CH_3 *t*-Bu), 50.0 (C-1), 51.4 (CH_2 Bn), 72.3 (C-5), 74.1 (C-2), 80.3 (C *t*-Bu), 126.4 (3 x Ar), 127.2 (2 x Ar), 127.9 (Ar), 128.5 (4 x Ar), 128.6 (2 x Ar), 135.7 (C-3), 142.4 (C-4), 155.8 (C=O Boc), 169.9 (C=O Ac). IR (película): 3436, 1645, 1454, 1412, 1367, 1235, 1164 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NNaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 448.2094, encontrado 448.2109.

3.8.6.3. Síntesis de (+)-Bencil [(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,5-dihidroxi-5-fenil-3,4-(oxiranil)pentil]carbamato de *terc*-butilo, **29**.



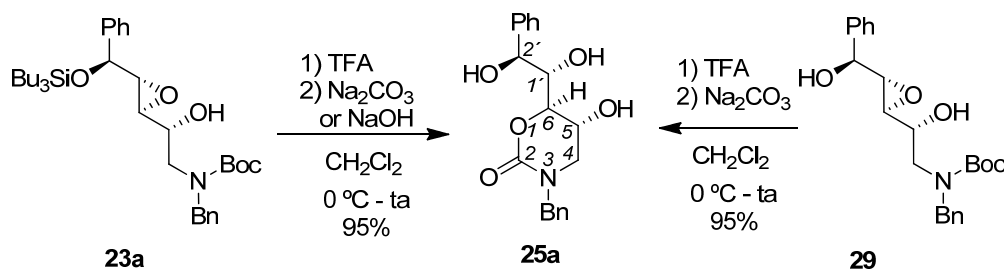
A partir del epoxi carbamato **23a** (8 mg, 0.012 mmol, 1.0 equiv) y TBAF (8 mg, 0.45 mmol, 2.0 equiv), en THF, siguiendo el procedimiento general (2 h), y tras purificación cromatográfica (20-70% EtOAc-hexano) se obtuvo una fracción pura de **29** (4 mg, 92%) como aceite naranja.

Datos de **29**: R_f 0.21 (50% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} +40.9$ ($c = 0.98$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 50 °C), COSY δ 1.45 (s, 9 H, 3 x CH_3 *t*-Bu), 3.13-3.15 (m, 2 H, H-3 y H-4), 3.26 (dd, 1 H, $J = 14.6, 3.9$ Hz, H-1a), 3.60-3.61 (m, 2 H, H-1b y H-2), 4.45 (d, 1 H, $J = 15.6$ Hz, Ha Bn), 4.52 (d, 1 H, $J = 15.7$ Hz, Hb Bn), 4.65 (s ancho, 1 H, H-5), 7.17-7.19 (m, 2 H, Ar), 7.26-7.40 (m, 8 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 50 °C), HSQC δ 28.4 (3 x CH_3 *t*-Bu), 49.4 (C-1), 50.5 (CH_2 Bn), 52.7 y 58.8 (C-3 y C-4), 74.0 (C-2), 75.8 (C-5), 79.5 (C *t*-Bu), 126.2 (2 x Ar), 126.8 (Ar), 127.4 (2 x Ar), 128.3 (Ar), 128.57 (Ar), 128.63 (2 x Ar), 128.7 (Ar), 138.0 (Ar), 141.5 (Ar), 156.7 (C=O). IR (película): 3364, 3065, 3031, 2957, 2924, 2872, 1674, 1488, 1454, 1367, 1251, 1142, 1076, 1028, 888, 753, 701 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NNaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 422.1938, encontrado 422.1939.

3.8.7. Procedimiento general para la síntesis de 1,3-oxazin-2-onas.

Sobre una disolución de 1.0 equiv de sustrato en CH_2Cl_2 (10 mL/mmol) a 0 °C se añadió gota a gota, despacio, TFA y se agitó dejando subir la temperatura siguiendo la reacción por CCF. El crudo se trató con Na_2CO_3 o NaOH (5 mL/mmol), hasta llegar a pH básico (pH=11) y se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mL/mmol). Se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL/mmol), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Posteriormente, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.

3.8.7.1. Síntesis de (+)-(5*S*,6*R*)-3-Bencil-6-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihidroxi-2-feniletíl]-5-hidroxi-1,3-oxazin-2-ona, **25a**.

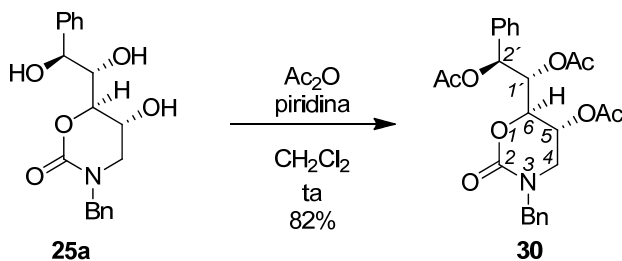


A partir del epoxi carbamato **23a** (32 mg, 0.054 mmol) y TFA (12 μ L, 18 mg, 0.16 mmol, 3.0 equiv), en CH_2Cl_2 (0.6 mL), siguiendo el procedimiento general y tras purificación cromatográfica (5-50% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una fracción pura de **25a** (17 mg, 95%) como sólido blanco.

A partir del epoxi carbamato **29** (5 mg, 0.013 mmol) y TFA (4 μ L, 4 mg, 0.038 mmol, 3.0 equiv), en CH_2Cl_2 (0.2 mL), siguiendo el procedimiento general y tras purificación cromatográfica (5-50% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una fracción pura de **25a** (4 mg, 95%) como sólido blanco.

Datos de **25a**: R_f 0.20 (10% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$). $[\alpha]_D^{20} +65.4$ ($c = 0.12$). $\text{pf } 145^\circ\text{C}$. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 500 MHz), COSY δ 3.12 (ddd, 1 H, $J = 12.4, 3.9, 1.5$ Hz, H-4a), 3.58 (dd, 1 H, $J = 12.3, 3.9$ Hz, H-4b), 3.95 (t, 1 H, $J = 5.8$ Hz, H-1'), 4.16 (ddd, 1 H, $J = 5.8, 3.7, 1.4$ Hz, H-6), 4.28 (q, 1 H, $J = 3.8$ Hz, H-5), 4.42 (d, 1 H, $J = 15.2$ Hz, Ha CH_2 Bn), 4.66 (d, 1 H, $J = 15.2$ Hz, Hb CH_2 Bn), 4.79 (d, 1 H, $J = 5.7$ Hz, H-2'), 7.24-7.27 (m, 2 H, Ar), 7.30-7.34 (m, 6 H, Ar), 7.43-7.45 (m, 2 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CD_3OD , 125 MHz), HSQC δ 50.7 (C-4), 53.6 (CH_2 Bn), 62.0 (C-5), 75.2 (C-2'), 75.7 (C-1'), 83.0 (C-6), 128.7 (4 x Ar), 128.9 (2 x Ar), 129.1 (2 x Ar), 129.7 (2 x Ar), 137.9 (Ar), 142.4 (Ar), 155.8 (C=O). NOESY 1D (CD_3OD , 500 MHz): entre H2'-H1' 2.5%, entre H2'-H5 1.6%, entre H2'-H6 0.8%, entre H1'-H6 2.5%, entre H1'-H5 0.7%, entre H1'-H4b 2.8%, entre H5-H6 1.4%, entre H5-H4a 1.7%, entre H5-H4b 4.2%, entre H4a-H4b 22.0%, entre H4a-HaBn 1.3%, entre H4b-HbBn 2.2%. IR (CH_2Cl_2): 3368, 2925, 1671, 1487, 1452, 1362, 1249, 1144, 1076, 1026, 864, 755, 700 cm^{-1} . EMAR (ES): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.1498, encontrado 344.1493.

3.8.7.2. Síntesis de (+)-Triacetato de (5S,6R)-3-Bencil-6-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi-2-feniletíl]-5-hidroxi-1,3-oxazin-2-ona, **30**.

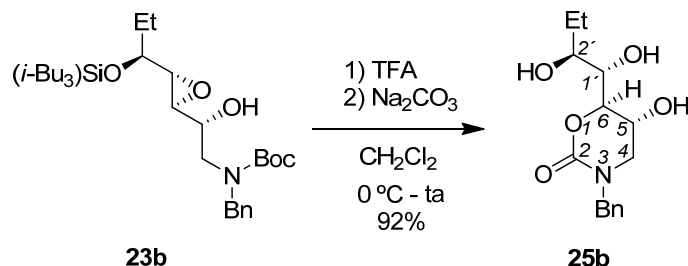


A partir de la oxazinona **25a** (6.0 mg, 0.02 mmol, 1.0 equiv), Ac_2O (38 μ L, 41 mg, 0.40 mmol 20.0 equiv) y piridina (65 μ L, 63 mg, 0.80 mmol 40.0 equiv) en CH_2Cl_2 (0.2 mL), siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (20-80% EtOAc -hexano) se obtuvo una fracción pura de **30** (7.2 mg, 82%) como aceite incoloro.

Datos de **30**: R_f 0.40 (50% EtOAc -hexano). $[\alpha]_D^{20} +33.6$ ($c = 0.09$). $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 500 MHz), COSY δ 1.89 (s, 3 H, Me), 1.97 (s, 3 H, Me), 2.09 (s, 3 H, Me), 3.28 (m, 1 H, H-4a), 3.69 (dd, 1 H, $J = 13.8, 3.7$ Hz, H-4b), 4.34 (dt, 1 H, $J = 7.6, 2.2$ Hz, H-6), 4.48 (d, 1 H, $J = 15.0$ Hz, Ha CH_2 Bn), 4.62 (d, 1 H, $J = 15.0$ Hz, Hb CH_2 Bn), 5.14 (ap dt, 1 H, $J = 3.6, 2.4$ Hz, H-5), 5.52 (dd, 1 H, $J = 7.5, 5.5$ Hz, H-1'), 6.04 (d, 1 H, $J = 5.5$ Hz, H-2'), 7.28-7.38 (m, 8 H, Ar), 7.41-7.43 (m, 2 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CD_3OD , 125 MHz), HSQC δ 20.4 (CH_3 OAc), 20.7 (CH_3 OAc), 20.9 (CH_3 OAc), 47.4 (C-4),

53.3 (CH₂ bencil), 65.0 (C-5), 72.8 (C-1'), 74.8 (C-2'), 78.4 (C-6), 128.9 (2 x Ar), 129.0 (Ar), 129.3 (2 x Ar), 129.5 (2 x Ar), 129.91 (2 x Ar), 129.94 (Ar), 136.4 (Ar), 137.5 (Ar), 154.0 (C=O NCO), 170.98 (C=O Ac), 171.22 (C=O Ac), 171.25 (C=O Ac). IR (película): 3090, 3065, 3034, 2931, 2079, 1747, 1683, 1587, 1485, 1454, 1371, 1231, 1145, 1079, 1029, 968, 805, 701, 608, 572 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₂₅H₂₈NO₈ [M+H]⁺ 470.1815, encontrado 470.1814.

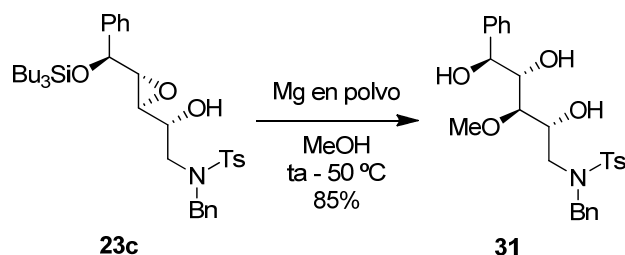
3.8.7.3. Síntesis de (+)-(5*R*,6*R*)-3-Bencil-6-[(1*S*,2*S*)-1,2-dihidroxi-1,3-oxazin-2-ona, 25b.



A partir del epoxi carbamato **23b** (4 mg, 0.007 mmol) y TFA (2 µL, 3 mg, 0.022 mmol, 3.0 equiv), en CH₂Cl₂ (0.1 mL), siguiendo el procedimiento general y tras purificación cromatográfica (5-50% Et₂O-CH₂Cl₂) se obtuvo una fracción pura de **25b** (2 mg, 92%) como aceite incoloro.

Datos de **25b**: *R_f* 0.20 (10% Et₂O-CH₂Cl₂). [α]²⁰_D +70.2 (*c* = 0.51). ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz), COSY δ 0.94 (t, 1 H, *J* = 7.4 Hz, H-4'), 1.50 (dq, 1 H, *J* = 15.0, 7.4, 1.7 Hz, H-3'a), 1.59 (dq, 1 H, *J* = 15.1, 7.6 Hz, H-3'b), 3.16 (ddd, 1 H, *J* = 12.7, 3.2, 1.7 Hz, H-4a), 3.38 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 1.8 Hz, H-1'), 3.51 (dd, 1 H, *J* = 12.7, 3.8 Hz, H-4b), 3.64 (ddd, 1 H, *J* = 7.7, 5.6, 1.7 Hz, H-2'), 4.27 (q, 1 H, *J* = 3.3 Hz, H-5), 4.34 (ddd, 1 H, *J* = 8.4, 3.2, 1.7 Hz, H-6), 4.37 (d, 1 H, *J* = 15.4 Hz, Ha CH₂ Bn), 4.56 (s ancho, 3 H, 3 x OH), 4.69 (d, 1 H, *J* = 15.1 Hz, Hb CH₂ Bn), 7.26-7.34 (m, 5 H, Ar). ¹³C RMN (CD₃OD, 125 MHz), HSQC δ 10.8 (C-4'), 27.5 (C-3'), 50.1 (C-4), 53.5 (CH₂ bencil), 62.4 (C-5), 72.3 (C-2'), 73.5 (C-1'), 82.1 (C-6), 128.8 (Ar), 129.0 (2 x Ar), 129.8 (2 x Ar), 137.9 (Ar), 155.4 (C=O). IR (película): 3368, 2925, 1671, 1487, 1452, 1362, 1249, 1144, 1076, 1026, 755, 700 cm⁻¹.

3.8.8. Síntesis de (+)-*N*-Bencil-*N*-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2,4,5-trihidroxi-5-fenil-3-metoxipentil]tosilsulfonamida, 31.

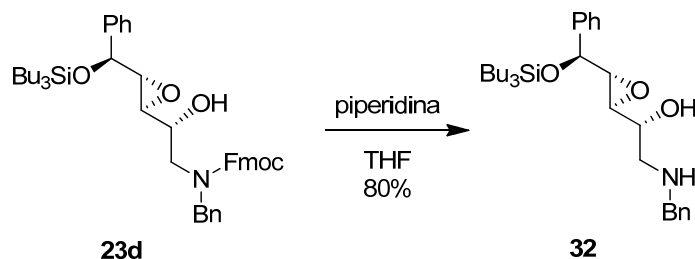


A una disolución de 1.0 equiv del epoxi alcohol **23c** (8 mg, 0.012 mmol) en MeOH, se añadieron 7.0 equiv de Mg en polvo (2 mg, 0.086 mmol). La mezcla se agitó, y se calentó hasta 50

°C, monitorizando la reacción por CCF hasta la desaparición del producto de partida (1 d). El crudo se concentró, eliminando el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-50% Et₂O-CH₂Cl₂) para obtener una fracción pura de **31** (5 mg, 85%) como aceite incoloro.

Datos de **31**: *R_f* 0.20 (10% Et₂O-CH₂Cl₂). [α]_D²⁰ +21.5 (*c* = 0.32). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 2.10 (d, 1 H, *J* = 6.4 Hz, OH), 2.43 (s, 3 H, CH₃ Ts), 2.91 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, OH), 3.14 (s, 3 H, OMe), 3.15 (dd, 1 H, *J* = 13.2, 6.4 Hz, H-1a), 3.30 (dd, 1 H, *J* = 14.9, 8.2 Hz, H-1b), 3.36 (td, 1 H, *J* = 6.8, 1.5 Hz, H-3), 3.71-3.80 (m, 2 H, H-2 y H-4), 4.19 (d, 1 H, *J* = 6.6 Hz, H-5), 4.29 (d, 1 H, *J* = 14.6 Hz, Ha Bn), 4.35 (d, 1 H, *J* = 14.6 Hz, Hb Bn), 7.20-7.22 (m, 2 H, Ar), 7.28-7.38 (m, 10 H, Ar), 7.70 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, Ts). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 21.5 (CH₃ Ts), 51.7 (C-1), 54.0 (CH₂ Bn), 56.7 (OMe), 68.9 (C-2), 70.7 (C-3), 74.4 (C-4), 85.1 (C-5), 127.3 (2 x Ar), 127.9 (2 x Ar), 128.0 (Ar), 128.3 (Ar), 128.47 (2 x Ar), 128.53 (2 x Ar), 128.7 (2 x Ar), 129.9 (2 x Ar), 135.9 (Ar), 136.1 (Ar), 137.6 (Ar), 143.7 (Ar). IR (película): 3410, 3032, 2957, 2925, 2872, 2858, 1667, 1466, 1455, 1417, 1367, 1297, 1249, 1169, 1137, 1080, 964, 889, 700 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₂₆H₃₂NO₆S [M+H]⁺ 486.1945 encontrado 486.1950.

3.8.9. Síntesis de (+)-(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-1-(Bencilamino)-5-fenil-3,4-(oxiranil)-5-(tributilsililoxi)pentan-2-ol, **32**.

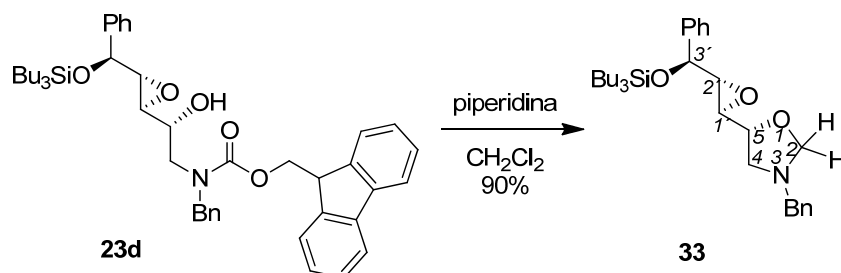


A una disolución de 1.0 equiv del carbamato **23d** (7.0 mg, 0.01 mmol) en 0.1 mL de THF, se añadieron 5.0 equiv de piperidina (5 µL, 4 mg, 0.047 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, monitorizando la reacción por CCF hasta la desaparición del producto de partida (1 d). El crudo se concentró, eliminando el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (20-80% EtOAc-CH₂Cl₂) para obtener una fracción pura de **32** (4 mg, 80%) como aceite incoloro.

Datos de **32**: *R_f* 0.20 (80% EtOAc-CH₂Cl₂). [α]_D²⁰ +69.5 (*c* = 1.15). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 0.48-0.53 (m, 6 H, 3 x CH₂ *n*-Bu), 0.80 (t, 9 H, *J* = 6.9 Hz, 3 x CH₃ *n*-Bu), 1.17-1.25 (m, 12 H, 6 x CH₂ *n*-Bu), 1.88 (s ancho, 2 H, OH y NH), 2.72 (dd, 1 H, *J* = 12.1, 6.8 Hz, H-1a), 2.75 (dd, 1 H, *J* = 12.2, 5.0 Hz, H-1b), 3.08 (dd, 1 H, *J* = 3.8, 2.2 Hz, H-4), 3.10 (dd, 1 H, *J* = 3.9, 2.2 Hz, H-3), 3.63 (ddd, 1 H, *J* = 6.8, 4.9, 4.0 Hz, H-2), 3.74 (d, 1 H, *J* = 13.3 Hz, Ha Bn), 3.77 (d, 1 H, *J* = 13.3 Hz, Hb Bn), 4.66 (d, 1 H, *J* = 3.8 Hz, H-5), 7.23-7.30 (m, 10 H, Ar). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 13.6 (3 x CH₂ *n*-Bu), 13.7 (3 x CH₃ *n*-Bu), 25.2 (3 x CH₂ *n*-Bu), 26.5 (3 x CH₂ *n*-Bu), 52.0 (C-1), 53.6 (CH₂ Bn), 57.4 (C-4), 58.9 (C-3), 68.3 (C-2), 72.7 (C-5), 126.3 (2 x Ar), 127.1 (Ar),

127.8 (Ar), 128.1 (2 x Ar), 128.3 (2 x Ar), 128.5 (2 x Ar), 139.7 (Ar), 141.3 (Ar). **NOESY 1D** (CD_3OD , **500 MHz**): entre H5-H4 4.0%, entre H1-H3 2.0%, entre H1-H2 4.0%. **IR** (película): 2917, 2849, 1682, 1461, 1373, 1265, 1206, 1138, 1080, 742 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 498.3398, encontrado 498.3392.

3.8.10. Síntesis de (+)-(5*R*)-3-Bencil-5-[(1*S*,2*R*,3*S*)-1,2-(oxiranil)-3-fenil-3-tributilsililoxi]oxazolidina, **33**.



A una disolución de 1.0 equiv del carbamato **23d** (7.0 mg, 0.01 mmol) en 0.1 mL de CH_2Cl_2 , se añadieron 2.0 equiv de piperidina (2 μL , 2 mg, 0.02 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, monitorizando la reacción por CCF hasta la desaparición del producto de partida (1 d). El crudo se concentró, eliminando el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (20-80% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$) para obtener una fracción pura de **33** (4.5 mg, 90%) como aceite incoloro.

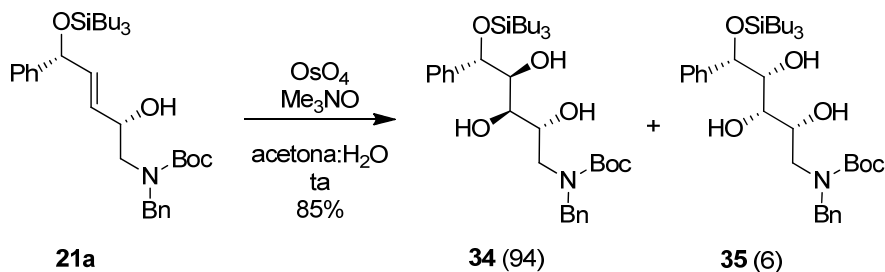
Datos de **33**: R_f 0.40 (80% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$). $[\alpha]_D^{20} +50.3$ ($c = 0.85$). **^1H RMN** (CDCl_3 , **500 MHz**), **COSY** δ 0.49-0.53 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu), 0.80 (t, 9 H, $J = 6.9$ Hz, 3 x CH_3 *n*-Bu), 1.17-1.26 (m, 12 H, 6 x CH_2 *n*-Bu), 2.78 (dd, 1 H, $J = 11.4, 7.2$ Hz, H-4a), 3.05 (dd, 1 H, $J = 12.0, 7.2$ Hz, H-4b), 3.06 (dd, 1 H, $J = 3.7, 2.2$ Hz, H-2'), 3.15 (dd, 1 H, $J = 4.6, 2.1$ Hz, H-1'), 3.66 (d, 1 H, $J = 13.0$ Hz, Ha Bn), 3.70 (d, 1 H, $J = 13.0$ Hz, Hb Bn), 3.92 (td, 1 H, $J = 7.2, 4.6$ Hz, H-5), 4.29 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz, H-2a), 4.32 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz, H-2b), 4.68 (d, 1 H, $J = 3.6$ Hz, H-3'), 7.28-7.31 (m, 10 H, Ar). **^{13}C RMN** (CDCl_3 , **125 MHz**), **HSQC** δ 13.6 (3 x CH_2 *n*-Bu), 13.7 (3 x CH_3 *n*-Bu), 25.2 (3 x CH_2 *n*-Bu), 26.5 (3 x CH_2 *n*-Bu), 54.5 (C-4), 56.3 (C-1'), 58.2 (CH_2 Bn), 59.5 (C-2'), 72.6 (C-3'), 73.8 (C-5), 87.1 (C-2), 126.3 (2 x Ar), 127.3 (Ar), 127.8 (Ar), 128.3 (2 x Ar), 128.4 (2 x Ar), 128.8 (2 x Ar), 138.7 (Ar), 141.4 (Ar). **IR** (película): 3088, 3064, 3030, 2956, 2924, 2871, 1660, 1495, 1455, 1409, 1376, 1297, 1197, 1080, 1028, 998, 887, 746, 699 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510.3398, encontrado 510.3422.

3.8.11. Procedimiento general para la dihidroxilación.

A una disolución 0.1 M del sustrato en acetona/agua (9:1), a temperatura ambiente, se adicionaron 4.0 equiv de Me_3NO y 0.05 equiv de OsO_4 (2.5% en peso en *t*-BuOH). La disolución se agitó hasta desaparición del material de partida (CCF), se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se disolvió parcialmente en EtOAc (0.5 mL/mmol x 4) y la mezcla heterogénea

resultante se filtró por gel de sílice (1 g/mmol). El filtrado se purificó de nuevo por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla adecuada de eluyentes.

3.8.11.1. Síntesis de (+)-Bencil [(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-fenil-2,3,4-trihidroxi-5-(tributilsililo)pentil]carbamato de *tert*-butilo, **34, y Bencil [(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-5-fenil-2,3,4-trihidroxi-5-(tributilsililo)pentil]carbamato de *tert*-butilo, **35**.**

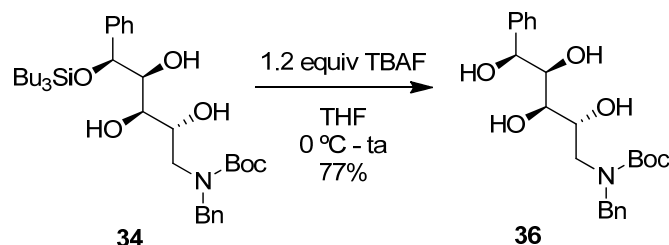


A partir del carbamato **21a** (120 mg, 0.206 mmol) en 2.1 mL de una mezcla 9:1 de acetona- H_2O , de $\text{Me}_3\text{NO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (92.0 mg, 0.824 mmol, 4.0 equiv) y OsO_4 2.5% en *t*-BuOH (130 μL , 3.0 mg, 0.010 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (5 h) se obtuvo una mezcla 94:6 de trioles **34:35**, que tras purificación cromatográfica (20-80% Et_2O -hexano) permitió la obtención de **34** (102.0 mg, 80%) y **35** (6.5 mg, 5%) como aceites incoloros.

Datos de **34**: R_f 0.42 (60% Et_2O -hexano). $[\alpha]_D^{20} +92.6$ ($c = 1.34$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 50 °C), COSY δ 0.44-0.51 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu), 0.81 (t, 9 H, $J = 6.7$ Hz, 3 x CH_3 *n*-Bu), 1.14-1.28 (m, 12 H, 6 x CH_2 *n*-Bu), 1.37 (s, 9 H, 3 x CH_3 *t*-Bu), 2.99 (s, 1 H, OH), 3.05 (t, 1 H, $J = 8.1$ Hz, H-3), 3.31-3.51 (m, 2 H, H-1), 3.54-3.66 (m, 1 H, OH), 3.74-3.79 (m, 1 H, H-2), 3.85-3.89 (m, 1 H, H-4), 4.39 (d, 1 H, $J = 15.8$ Hz, CH_2 Bn), 4.48 (d, 1 H, $J = 15.7$ Hz, CH_2 Bn), 4.79 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz, H-5), 7.15-7.17 (m, 2 H, Ar), 7.22-7.29 (m, 6 H, Ar), 7.33-7.35 (m, 2 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 50 °C), HSQC δ 13.6 (3 x CH_2 *n*-Bu), 13.8 (3 x CH_3 *n*-Bu), 25.3 (3 x CH_2 *n*-Bu), 26.5 (3 x CH_2 *n*-Bu), 28.3 (3 x CH_3 *t*-Bu), 50.56 (C-1), 50.6 (CH_2 Bn), 65.9 (C-3), 70.0 (C-2), 72.9 (C-4), 74.7 (C-5), 80.7 (C *t*-Bu), 127.2 (2 x Ar), 127.4 (4 x Ar), 128.0 (2 x Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (Ar), 138.3 (Ar), 141.0 (Ar), 158.4 (C=O). IR (película): 3410, 3088, 3065, 3032, 2957, 2925, 2872, 2858, 1667, 1606, 1587, 1496, 1466, 1455, 1417, 1367, 1297, 1249, 1169, 1137, 1080, 1028, 964, 889, 853, 828, 761, 732, 700 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{57}\text{NO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 616.4033, encontrado 616.4033.

Datos parciales de **35**: R_f 0.15 (60% Et_2O -hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 50 °C), COSY δ 0.48-0.54 (m, 6 H, 3 x CH_2 *n*-Bu), 0.80 (t, 9 H, $J = 6.8$ Hz, 3 x CH_3 *n*-Bu), 1.18-1.25 (m, 12 H, 6 x CH_2 *n*-Bu), 1.42 (s, 9 H, 3 x CH_3 *t*-Bu), 3.25 (dd, 1 H, $J = 14.9, 4.4$ Hz, H-1), 3.34-3.49 (m, 1 H, H-1), 3.65-3.70 (m, 2 H, H-3 y H-4), 3.78-3.82 (m, 1 H, H-2), 4.23-4.25 (m, 2 H, CH_2 Bn), 4.79 (d, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-5), 7.17-7.19 (m, 2 H, Ar), 7.26-7.32 (m, 8 H, Ar). EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{57}\text{NO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 616.4033, encontrado 616.4028.

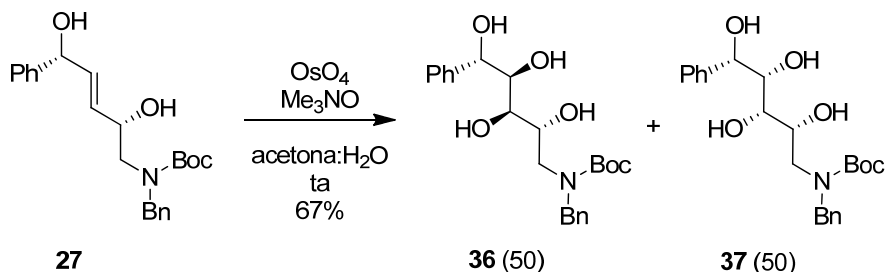
3.8.11.2. Síntesis de Bencil [(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidroxipentil]carbamato de *terc*-butilo, **36**.



A partir del sililoxialcohol **34** (20 mg, 0.032 mmol, 1.0 equiv) y TBAF (12 mg, 0.039 mmol, 1.2 equiv), en THF, siguiendo el procedimiento general (2 h), y tras purificación cromatográfica (20-80% EtOAc-CH₂Cl₂) se obtuvo una fracción pura de **36** (10 mg, 77%) como aceite naranja.

Datos de **36**: *R_f* 0.30 (60% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.40 (s, 9 H, 3 x CH₃ *t*-Bu), 2.88 (s ancho, 1 H, OH), 3.21-3.33 (m, 4 H, H-1, H-3 y OH), 3.65-3.68 (m, 1 H, OH), 3.81-3.83 (m, 1 H, H-2), 3.92-3.94 (m, 1 H, H-4), 4.17 (s ancho, 1 H, OH), 4.37 (d, 1 H, *J* = 15.7 Hz, Ha CH₂ Bn), 4.55 (d, 1 H, *J* = 15.7 Hz, Hb CH₂ Bn), 4.87 (d, 1 H, *J* = 5.6 Hz, H-5), 7.14 (d, 2 H, *J* = 6.9 Hz, Ar), 7.25-7.34 (m, 6 H, Ar), 7.39 (d, 2 H, *J* = 7.1 Hz, Ar).

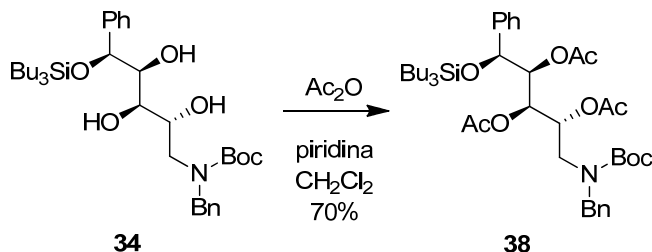
3.8.11.3. Síntesis de Bencil [(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidroxipentil]carbamato de *terc*-butilo, **36**, y Bencil [(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidroxipentil]carbamato de *terc*-butilo, **37**.



A partir del diol **27** (11 mg, 0.029 mmol) en 0.3 mL de una mezcla 9:1 de acetona-H₂O, de Me₃NO·2H₂O (13.0 mg, 0.116 mmol, 4.0 equiv) y OsO₄ 2.5% en *t*-BuOH (18 μL, 15.0 mg, 0.014 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (5 h), y tras purificación cromatográfica (20-80% EtOAc-CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla 50:50 de tetraoles **36:37** (8.0 mg, 67%) como aceite incoloro.

Datos parciales de **37** (de la mezcla): *R_f* 0.30 (60% EtOAc-CH₂Cl₂). Las señales de RMN coinciden con las de **36**, excepto para ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 1.41 (s, 9 H, 3 x CH₃ *t*-Bu), 4.30 (d, 1 H, *J* = 15.5 Hz, Ha CH₂ Bn), 4.88 (d, 1 H, *J* = 4.8 Hz, H-5).

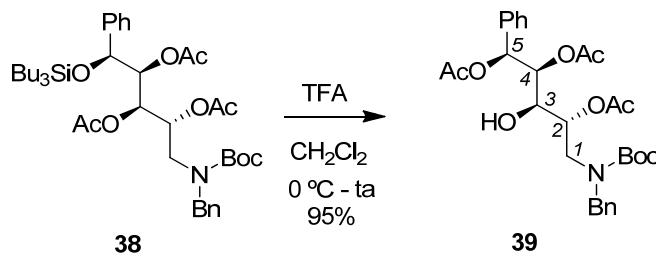
3.8.11.4. Síntesis de (+)-Triacetato de (+)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-[bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-fenil-5-(tributilsililoxi)penta-2,3,4-triílo, **38**.



A partir del triol **34** (14 mg, 0.023 mmol, 1.0 equiv), Ac₂O (43 μL, 47 mg, 0.45 mmol, 20.0 equiv) y piridina (75 μL, 73 mg, 0.92 mmol, 40.0 equiv) en CH₂Cl₂, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (10-60% EtOAc-hexano) se obtuvo una fracción pura de **38** (12 mg, 70%) como aceite incoloro.

Datos de **38**: *R*_f 0.32 (20% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ +64.3 (*c* = 0.93). ¹H RMN (C₆D₆, 400 MHz, 50 °C), COSY δ 0.63-0.66 (m, 6 H, 3 x CH₂ *n*-Bu), 0.89 (t, 9 H, *J* = 6.9 Hz, 3 x CH₃ *n*-Bu), 1.31-1.36 (m, 12 H, 6 x CH₂ *n*-Bu), 1.43 (s, 9 H, 3 x CH₃ *t*-Bu), 1.67 (s, 3 H, CH₃ Ac), 1.77 (s, 3 H, CH₃ Ac), 1.96 (s, 3 H, CH₃ Ac), 3.41 (dd, 1 H, *J* = 14.5, 9.2 Hz, H-1a), 3.57 (s ancho, 1 H, H-1b), 4.37 (d, 1 H, *J* = 15.2 Hz, Ha Bn), 4.46 (d, 1 H, *J* = 15.7 Hz, Hb Bn), 5.00-5.01 (m, 1 H, H-3), 5.31 (s ancho, 1 H, H-5), 5.68-5.72 (m, 2 H, H-2 y H-4), 7.00-7.12 (m, 8 H, Ar), 7.45 (d, 2 H, *J* = 6.9 Hz, Ar). ¹³C RMN (C₆D₆, 100 MHz, 50 °C), HSQC δ 13.8 (3 x CH₃ *n*-Bu), 14.3 (3 x CH₂ *n*-Bu), 20.3 (CH₃ Ac), 20.6 (CH₃ Ac), 20.9 (CH₃ Ac), 25.7 (3 x CH₂ *n*-Bu), 26.9 (3 x CH₂ *n*-Bu), 28.4 (3 x CH₃ *t*-Bu), 48.0 (C-1), 51.9 (CH₂ Bn), 70.4 y 70.7 y 74.2 y 74.3 (C-2 y C-3 y C-4 y C-5), 80.0 (C *t*-Bu), 127.3 (Ar), 128.4 (Ar), 128.6 (Ar), 128.7 (Ar), 155.7 (C=O Boc), 169.3 (C=O Ac), 169.5 (C=O Ac), 169.6 (C=O Ac). IR (película): 2927, 2854, 1661, 1438, 1374, 1239, 1121, 1037, 723, 697 cm⁻¹.

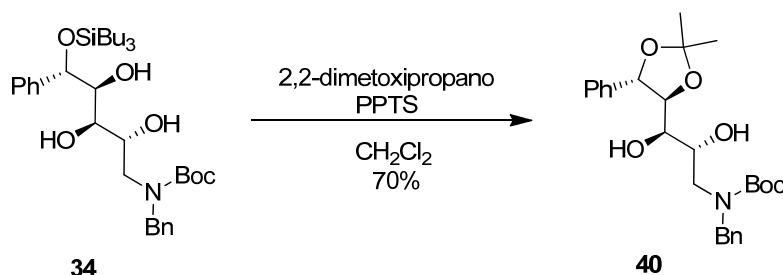
3.8.11.5. Síntesis de (+)-Triacetato de (+)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-[bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-fenil-3-hidroxipenta-2,4,5-triílo, **39**.



A una disolución fría (0 °C) de 1.0 equiv del triacetato **38** (32 mg, 0.054 mmol) en 0.6 mL de CH₂Cl₂, se añadieron 3.0 equiv de TFA (12 μL, 18 mg, 0.16 mmol). La mezcla se agitó dejando subir la temperatura, monitorizando la reacción por CCF hasta la desaparición del producto de partida (1 d). El crudo se trató con Na₂CO₃, y se extrajo con EtOAc, se secó, filtró y concentró, eliminando el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-50% Et₂O-CH₂Cl₂) para obtener una fracción pura de **39** (17 mg, 95%) como aceite incoloro.

Datos de **39**: R_f 0.40 (40% EtOAc-hexano). $[\alpha]^{20}_D +51.4$ ($c = 0.86$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 1.25 (s, 9 H, 3 x CH_3 *t*-Bu), 1.92 (s, 3 H, CH_3 Ac), 1.97 (s, 3 H, CH_3 Ac), 2.07 (s, 3 H, CH_3 Ac), 3.11 (dd, 1 H, $J = 15.9, 3.0$ Hz, H-1a), 3.30 (ddd, 1 H, $J = 10.0, 4.7, 1.6$ Hz, H-3), 3.91 (d, 1 H, $J = 15.7$ Hz, H-1b), 4.00 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz, H_a Bn), 4.49 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz, H_b Bn), 4.74 (dt, 1 H, $J = 9.9, 3.0$ Hz, H-2), 5.11 (d, 1 H, $J = 4.5$ Hz, OH), 5.42 (d, 1 H, $J = 9.1$ Hz, H-4), 6.16 (d, 1 H, $J = 9.7$ Hz, H-5), 6.96 (d, 2 H, $J = 7.7$ Hz, Ar), 7.20-7.36 (m, 6 H, Ar), 7.51 (d, 2 H, $J = 7.0$ Hz, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 20.8 (CH_3 Ac), 20.9 (CH_3 Ac), 21.0 (CH_3 Ac), 28.2 (3 x CH_3 *t*-Bu), 46.3 (C-1), 53.3 (CH_2 Bn), 66.4 (C-3), 71.9 (C-2), 73.0 (C-4), 75.6 (C-5), 81.4 (C *t*-Bu), 126.9 (2 x Ar), 127.3 (Ar), 127.8 (2 x Ar), 128.5 (4 x Ar), 128.6 (2 x Ar), 136.8 (Ar), 137.4 (Ar), 157.8 (C=O Boc), 169.7 (C=O Ac), 170.0 (C=O Ac), 170.6 (C=O Ac). IR (película): 3357, 2926, 2855, 1739, 1668, 1456, 1438, 1373, 1239, 1179, 1120, 1084, 1029, 723, 697 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NNaO}_9$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 566.2361 encontrado 566.2381.

3.8.11.6. Síntesis de (+)-(4*S*,5*S*)-4-((1'*R*,2'*R*)-3'-[Bencil(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1',2'-dihidroxiopropil)-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-dioxolano, **40**.



A una disolución fría (0 °C) de 1.0 equiv del carbamato **34** (15 mg, 0.025 mmol) en 0.3 mL de CH_2Cl_2 , se añadieron 2.0 equiv de 2,2-dimetoxipropano (6 μL , 5.0 mg, 0.050 mmol) y 0.1 equiv de PPTS (1.0 mg, 0.003 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, monitorizando la reacción por CCF hasta la desaparición del producto de partida (1 d). El crudo se concentró, eliminando el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-60% Et_2O -hexano) para obtener una fracción pura de **40** (8.0 mg, 70%) como aceite incoloro.

Datos de **40**: R_f 0.38 (20% Et_2O -hexano). $[\alpha]^{20}_D +30.6$ ($c = 0.11$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 1.40 (s, 9 H, 3 x CH_3 *t*-Bu), 1.50 (s, 3 H, CH_3), 1.53 (s, 3 H, CH_3), 2.88 (d ancho, 1 H, $J = 9.1$ Hz, OH-C3), 3.32 (td, 1 H, $J = 9.0, 1.3$ Hz, H-3), 3.40 (dd, 1 H, $J = 14.7, 2.0$ Hz, H-1), 3.50-3.62 (m, 1 H, H-1), 3.67-3.72 (m, 1 H, H-2), 3.91 (s ancho, 1 H, OH-C2), 4.15 (d ancho, 1 H, $J = 8.3$ Hz, H-4), 4.38 (d, 1 H, $J = 15.7$ Hz, CH_2 Bn), 4.51 (d, 1 H, $J = 15.6$ Hz, CH_2 Bn), 5.02 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, H-5), 7.17-7.19 (m, 2 H, Ar), 7.28-7.39 (m, 8 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 27.0 (CH_3), 27.3 (CH_3), 28.3 (3 x CH_3 *t*-Bu), 50.7 (C-1), 52.6 (CH_2 Bn), 68.3 (C-3), 73.3 (C-2), 78.8 (C-5), 81.0 (C *t*-Bu), 81.3 (C-4), 109.3 (C acetal), 126.8 (2 x Ar), 127.3 (2 x Ar), 127.4 (Ar), 127.7 (Ar), 128.3 (Ar), 128.5 (2 x Ar), 128.6 (2 x Ar), 137.9 (Ar), 158.4 (C=O). NOESY 1D (CDCl_3 , 500 MHz): entre H5-ArH 2.5%, entre H5-H4 0.2%, entre H5-H3 1.3%, entre H5-OH3 0.3%, entre CH_3 -

H5 0.75%. **IR** (película): 3410, 3088, 3065, 3032, 2957, 2925, 1667, 1606, 1587, 1496, 1466, 1455, 1417, 1367, 1297, 1249, 1169, 1137, 1080, 1028, 964, 889, 853, 828, 761, 732, 700 cm^{-1} . **EMAR** (ES): calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458.2543, encontrado 458.2547.

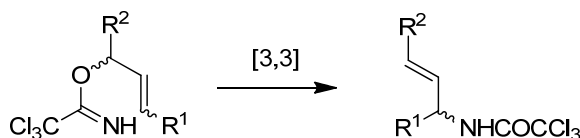
Capítulo 4

TRANSPOSICIÓN DE OVERMAN EN α -HIDROXI VINIL SULFÓXIDOS

4.1. INTRODUCCIÓN.

Encuadrada dentro de las transposiciones [3,3]-sigmatrópicas de tipo aza-Claisen,¹³⁰ la transposición de Overman¹³¹ (Esquema 4.1) fue utilizada y desarrollada por primera vez por el Profesor Larry Overman en el año 1974, aplicada a la síntesis de aminas alílicas.

Esquema 4.1



Las aminas alílicas ópticamente puras son estructuras químicas de gran importancia, debido a su enorme utilidad en procesos químicos, bien en metodología sintética¹³² o bien en procesos aplicados.¹³³ Su relevancia también radica en su elevada presencia en productos naturales¹³⁴ y no naturales con actividad farmacológica, así como su uso en química médica¹³⁵ (Esquema 4.2).

¹³⁰ Las transposiciones [3,3]-sigmatrópicas más representativas y más estudiadas han sido la de Claisen y la de Cope. La transposición de Claisen es el primer ejemplo descrito de reordenamiento [3,3]-sigmatrópico, desarrollada y publicada en 1912 por Rainer Ludwig Claisen. Por calefacción de alil vinil éteres se obtenían compuestos carbonílicos γ,δ -insaturados: (a) Claisen, L. *Ber.* **1912**, *45*, 3157-3166. Para revisiones sobre esta reacción: (b) Hiersemann, M.; Nubbemeyer, U. (2007) *The Claisen Rearrangement*. Wiley-VCH. (c) Rhoads, S. J.; Raulins, N. R. *Org. React.* **1975**, *22*, 1-252. (d) Lutz, R. P. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 205-247. (e) Ziegler, F. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423-1452. (f) Wipf, P. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 6, capítulo 5, pp 827-873. (g) Martín Castro, A. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002. (h) Majumdar, K. C.; Alam, S.; Chattopadhyay, B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 597-643.

¹³¹ (a) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 597-599. (b) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901-2910. (c) Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 218-224.

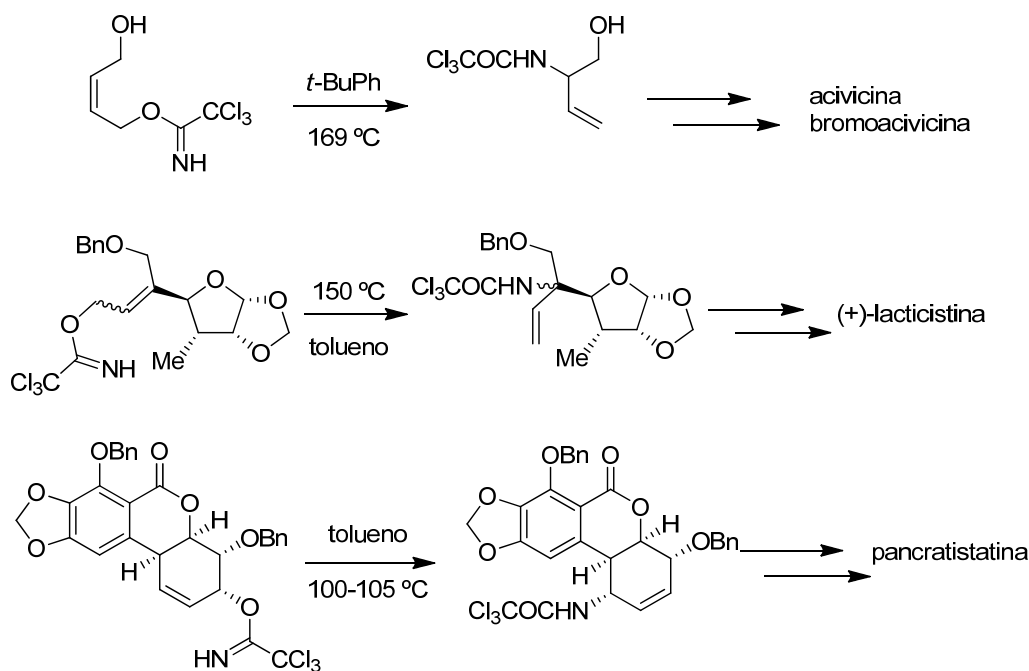
¹³² (a) Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohyaabu, N.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 188-192. (b) Lee, E. E.; Batey, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14887-14893. (c) Dugal-Tessier, J.; Dake, G. R.; Gates, D. P. *Organometallics* **2007**, *26*, 6481-6486. (d) Jamieson, A. G.; Sutherland, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2123-2131. (e) Jaunzeme, I.; Jirgensons, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5794-5799. (f) Swift, M. D.; Sutherland, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9521-9527.

¹³³ (a) Chen, Y. K.; Lurain, A. E.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12225-12231. (b) Singh, O. V.; Han, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3067-3070. (c) Gonda, J.; Martinková, M.; Zadrosová, A.; Soteková, M.; Raschmanová, J.; Conka, P.; Gajdosíková, E.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6912-6915. (d) Jamieson, A. G.; Sutherland, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1609-1611. (e) Swift, M. D.; Sutherland, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5239-5242. (f) Wang, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6012-6015.

¹³⁴ (a) Oishi, T.; Ando, K.; Inomiya, K.; Sato, H.; Iida, M.; Chida, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 151-154. (b) Ohyaabu, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798-8805. (c) Dickson, D. P.; Wardrop, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1341-1344. (d) Hama, N.; Matsuda, T.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2687-2690. (e) Kitamoto, K.; Sampei, M.; Nakayama, Y.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5756-5759. (f) Hama, N.; Aoki, T.; Miwa, S.; Yamazaki, M.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 616-619. (g) Collett, N. D.; Carter, R. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4144-4147.

¹³⁵ (a) Brouwer, A. J.; Elgersma, R. C.; Jagodzinska, M.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 78-84. (b) Liu, Q.; Qian, W.; Li, A.; Biswas, K.; Chen, J. J.; Fotsch, C.; Han, N.; Yuan, C.; Arik, L.; Biddlecome, G.; Johnson, E.; Kumar, G.; Lester-Zeiner, D.; Ng, G. Y.; Hungate, R. W.; Askew, B. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4593-4597.

Esquema 4.2

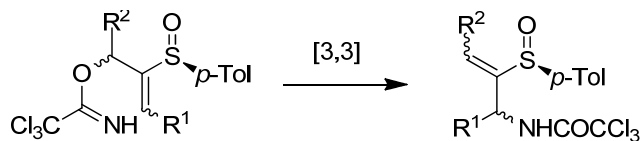


4.2. OBJETIVOS.

Como objetivo de nuestro trabajo nos propusimos incorporar, por primera vez, el grupo sulfínico en sustratos que serían utilizados para realizar un estudio metodológico de la transposición de Overman, así como indagar en el posible papel estereodiferenciador que pudiera ejercer el grupo sulfóxido como auxiliar quiral.

Se pretendía estudiar la reactividad de nuestros α -hidroxi vinil sulfóxidos como precursores directos en la transposición de Overman, así como la estereoselectividad del proceso en términos de control de la geometría del nuevo doble enlace que se genera, y la estereoquímica del nuevo centro estereogénico que puede formarse (Esquema 4.3). Asimismo evaluar la generalidad del método o su alcance, eligiendo las posibles variaciones, bien en el doble enlace de partida (R^1), bien en el centro estereogénico de partida (R^2), o la propia geometría del doble enlace inicial.

Esquema 4.3



4.3. ANTECEDENTES DE SÍNTESIS DE AMINAS ALÍLICAS ÓPTICAMENTE PURAS.

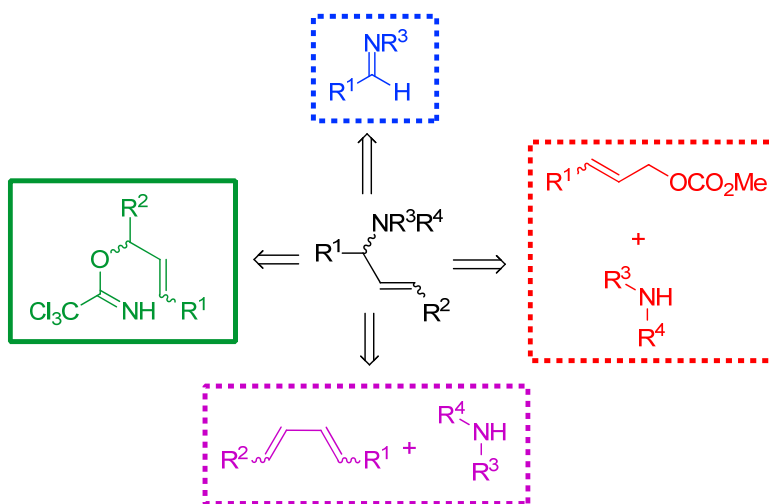
El interés en la síntesis de aminas alílicas ópticamente puras ha crecido en los últimos años, convirtiéndose en uno de los temas de investigación más fructíferos, habiéndose desarrollado un gran número de métodos. En este ámbito se encuadra la transposición de Overman, como uno de los métodos más generales y potentes que se han desarrollado en las cuatro últimas décadas.

A pesar de la enorme importancia y presencia de aminas alílicas ópticamente puras, el desarrollo de métodos altamente efectivos y generales no se ha llevado a cabo hasta fechas recientes, habiéndose centrado la atención en sus análogos alcoholes alílicos ópticamente puros. Es por ello que en los últimos 10 años numerosos grupos de investigación han dirigido sus esfuerzos al estudio de la síntesis de estas valiosas estructuras.

Resumiremos la síntesis de aminas alílicas en cuatro bloques (Esquema 4.4):

- ❖ Reacciones utilizando **iminas** como electrófilos.
- ❖ Reacciones de sustitución alílica utilizando **aminas** como nucleófilos.
- ❖ Reacciones de hidroaminación de **1,3-dienos**.
- ❖ Reacción de **transposición de Overman**.

Esquema 4.4



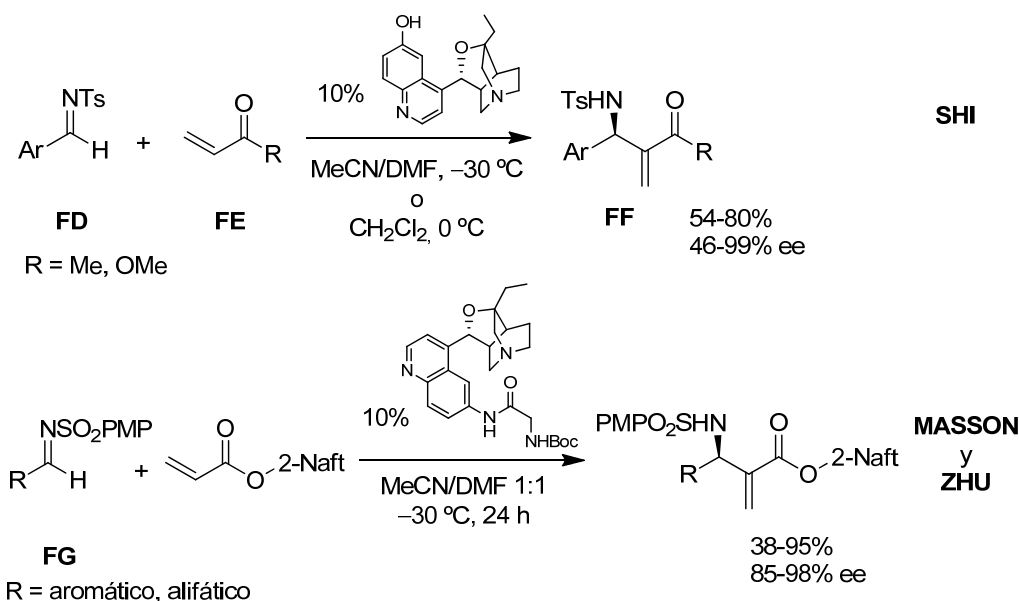
4.3.1. AMINAS ALÍLICAS UTILIZANDO IMINAS COMO ELECTRÓFILOS.

Una de las ideas que ha cosechado más atención en la síntesis de aminas alílicas es la adición sobre una imina de algún reactivo nucleófilo, como un alqueno electrodeiciente o un alquino activado. En este contexto, existen algunas aproximaciones clásicas como la reacción de

Aza-Morita-Baylis-Hillman (AMBH),¹³⁶ en la que se hace reaccionar un alqueno electrodeficiente, normalmente un compuesto carbonílico α,β -insaturado, con una imina, generando una amina alílica. Al tratarse de una variación de la reacción de Baylis-Hillman existe un gran número de trabajos sobre este tema. Sin embargo, la versión enantioselectiva de la reacción no se ha desarrollado hasta fechas recientes. Más aún, los primeros ejemplos efectivos de la versión catalítica asimétrica se están publicando en nuestros días.

El grupo de Shi¹³⁷ publica en el año 2002 unos resultados interesantes utilizando *N*-Tosil aldiminas aromáticas **FD**, cetonas o ésteres α,β -insaturados **FE** y β -isocupreidina como inductor quiral, con rendimientos de moderados a buenos (54-80%), si bien los excesos enantioméricos de **FF** llegan a ser brillantes (46-99%), estando limitado a la síntesis de un doble enlace terminal. Basado en esta misma idea, años más tarde, el grupo de Masson y Zhu,¹³⁸ emplean derivados bifuncionales de β -isocupreidina, utilizando sulfoniminas aromáticas y alifáticas **FG**, con rendimientos buenos y muy buenos (38-95%), y excelente enantiocontrol (85-99%) (Esquema 4.5).

Esquema 4.5



De forma paralela los grupos de Shi¹³⁹ y Sasai,¹⁴⁰ en el año 2005, publican sendos trabajos utilizando derivados de BINOL como inductores quirales, con resultados excelentes en términos de rendimientos y enantiocontrol (Esquema 4.6). Utilizan sulfoniminas aromáticas **FD** y aldehídos, cetonas o ésteres α,β -insaturados **FH**, generando aminas alílicas aromáticas con doble enlace

¹³⁶ (a) Declerck, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1-48. (b) Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614-4628.

¹³⁷ Shi, M.; Xu, Y.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4507-4510.

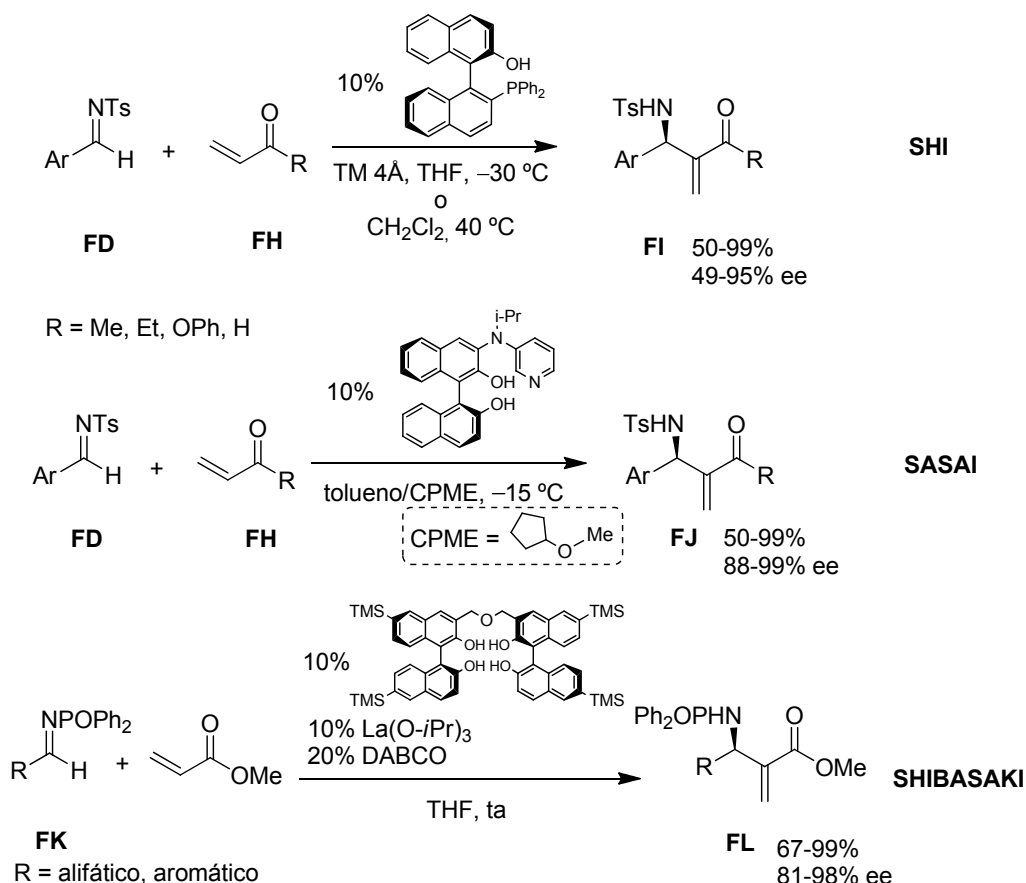
¹³⁸ Abermil, N.; Masson, G.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12596-12597.

¹³⁹ Shi, M.; Chen, L.-H.; Li, C.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3790-3800.

¹⁴⁰ Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680-3681.

terminal **FI** o **FJ**, con buenos rendimientos (50-99%) y excesos enantioméricos variables (49-95%). Recientemente Shibasaki¹⁴¹ también ha profundizado en esta idea, extendiendo el método al uso de iminas derivadas de aldehídos, tanto alifáticas como aromáticas **FK**, utilizando derivados diméricos de BINOL, obteniendo aminas alílicas **FL** con excelentes rendimientos (67-99%) y enantiocontrol (81-98%) (Esquema 4.6).

Esquema 4.6



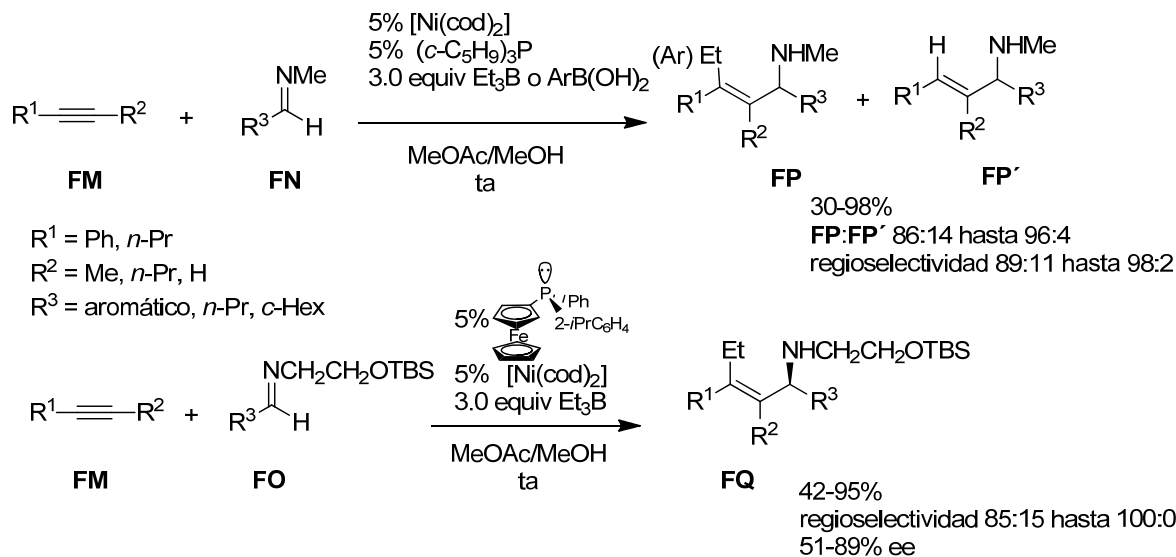
Otra opción, utilizando iminas como electrófilo, radica en el empleo de un alquino activado como nucleófilo, a través de un proceso de acoplamiento reductor, generando la amina alílica deseada. El grupo del profesor T. Jamison¹⁴² ha sido pionero en la síntesis de aminas alílicas enantiopuras por acoplamiento reductor tricomponente utilizando alquinos **FM**, iminas (**FN**, **FO**) y compuestos de boro (tanto organoboranos como ácidos borónicos), catalizado por complejos de Ni y fosfinas quirales. Si bien los rendimientos son buenos o muy buenos (42-95%), el enantiocontrol del proceso no lo es tanto (51-89%), siendo dependiente del sustrato. Como ventaja permite la

¹⁴¹ Yukawa, T.; Seelig, B.; Xu, Y.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Berkessel, A.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11988-11992.

¹⁴² (a) Patel, S. J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1364-1367. (b) Patel, S. J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3941-3944.

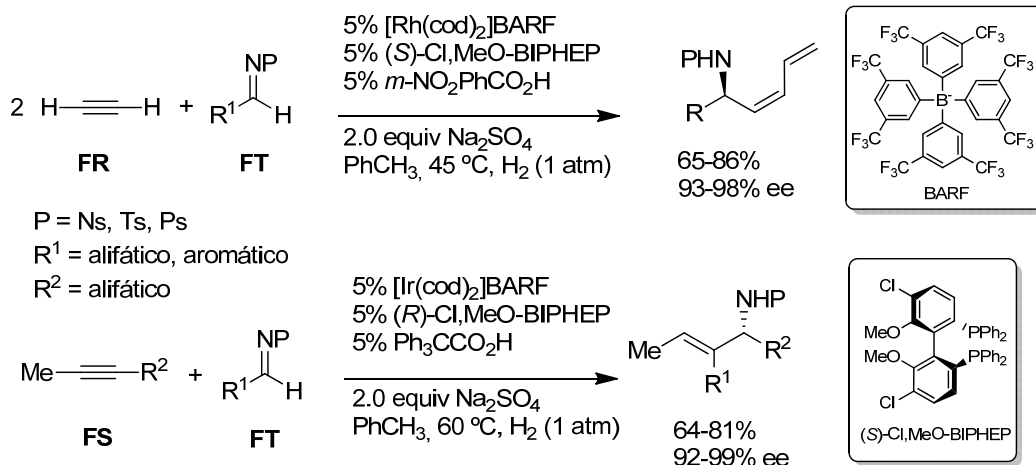
síntesis de aminas alílicas **FP** y **FQ** con dobles enlaces tetrasustituidos y elevado regiocontrol, obteniendo mejores resultados para aldminas aromáticas (Esquema 4.7).

Esquema 4.7



Recientemente, el grupo de Krische¹⁴³ ha desarrollado una metodología basada en el acoplamiento reductor de derivados acetilénicos (**FR**, **FS**) y sulfoniminas **FT**, catalizado por complejos de Iridio o Rodio con fosfinas quirales, con rendimientos de moderados a buenos (64-86%), y excesos enantioméricos excelentes (92-99%), si bien está limitado al uso de aldminas (Esquema 4.8).

Esquema 4.8



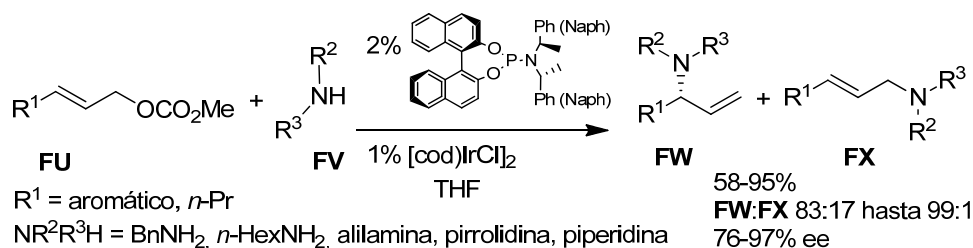
¹⁴³ (a) Skucas, E.; Kong, J. R.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7242-7243. (b) Barchuk, A.; Ngai, M.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8432-8433. (c) Ngai, M.-Y.; Barchuk, A.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12644-12645. (d) Skucas, E.; Ngai, M.-Y.; Komanduri, V.; Krische, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1394-1401.

4.3.2. AMINAS ALÍLICAS POR SUSTITUCIÓN ALÍLICA.

Desde que en 1977 Trost¹⁴⁴ desarrollara por primera vez la inducción asimétrica en la alquilación alílica, este método se ha convertido en una poderosa herramienta para la síntesis de sistemas alílicos funcionalizados, habiéndose desarrollado la versión catalítica y asimétrica con muy buenos resultados. Se ha aplicado fundamentalmente a la síntesis de alcoholes alílicos ópticamente puros. Se han utilizado como nucleófilos derivados de fenol, ftalimida, malonatos o incluso agua, y como electrófilos sistemas alílicos dotados de buenos grupos salientes de tipo carbonato o éster. Se han empleado diversos metales de transición como catalizadores del proceso, siendo los más comunes Pd, W, Mo, Ru, Ir, Rh.

A pesar del enorme esfuerzo y de la ingente cantidad de trabajos¹⁴⁵ en torno a la sustitución alílica utilizando aminas como nucleófilos sobre electrófilos alílicos acíclicos, no es hasta el año 2002 cuando el profesor John Hartwig¹⁴⁶ desarrolla un método catalítico efectivo, con rendimientos aceptables (58-95%) y valores de enantiocontrol excelentes (76-97%), utilizando complejos metálicos de Iridio con fosforamiditos quirales, previamente sintetizados por Feringa. Como nucleófilo Hartwig utiliza aminas primarias y secundarias **FV**, tanto aromáticas como alifáticas, y distintos carbonatos alílicos **FU** con sustitución aromática y alifática en el doble enlace (R^1), e incluso un éster alílico, lo que permite la síntesis de aminas alílicas secundarias y terciarias **FW**, con amplia sustitución en el nuevo centro estereogénico alílico que se genera. La regioselectividad del proceso, en cuanto a la posición de ataque de la amina sobre el sistema alílico llega a ser total, con una relación **FW:FX** de hasta 99:1, obteniendo elevado enantiocontrol (Esquema 4.9).

Esquema 4.9



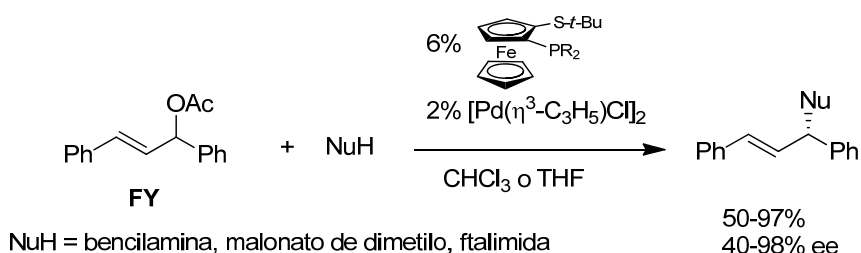
¹⁴⁴ (a) Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649-1651. (b) Trost, B. M.; Murphy, D. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 1143-1145.

¹⁴⁵ Existen algunos precedentes en los que se describe la obtención de la correspondiente amina alílica, a través de una reacción de sustitución alílica, descritos por los grupos de Trost, Bäckvall y Hayashi, si bien no constituyen estudios completos, sino más bien resultados aislados. Ver: (a) Trost, B. M.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3451-3457. (b) Byström, S. E.; Aslanian, R.; Bäckvall, J.-E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1749-1752. (c) Bäckvall, J. E.; Nordberg, R. E.; Zetterberg, K.; Åkermarck, B. *Organometallics* **1983**, *2*, 1625-1629. (d) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6301-6311.

¹⁴⁶ (a) Ohmura, T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15164-15165. (b) Leitner, A.; Shekhar, S.; Pouy, M. J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15506-15514. (c) Leitner, A.; Shu, C.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1093-1096. (d) Shekhar, S.; Trantow, B.; Leitner, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11770-11771. (e) Pouy, M. J.; Leitner, A.; Weix, D. J.; Ueno, S.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3949-3952. (f) Weix, D. J.; Markovicic, D.; Ueda, M.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2944-2947.

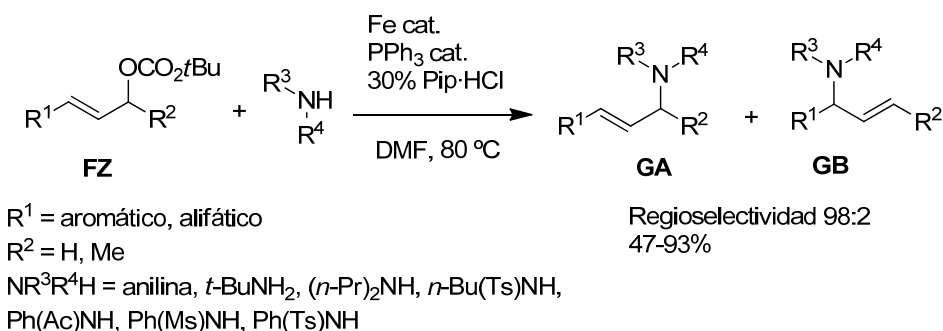
En el año 2003 el grupo de Carretero¹⁴⁷ utiliza complejos de Paladio con ligandos de tipo 1-fosfino-2-sulfenilferroceno en la sustitución de ésteres alílicos con aminas y malonatos, obteniendo buenos rendimientos (50-97%) y excesos enantioméricos de buenos a excelentes (40-98%). El proceso está limitado a ésteres alílicos **FY** que generan un intermedio de π -alil paladio simétrico, con lo cual eluden el problema añadido de la regioselectividad (Esquema 4.10).

Esquema 4.10



En años posteriores a estos trabajos pioneros, se han explorado otros metales de transición como catalizadores de aminación alílica. Plietker,¹⁴⁸ en 2006 utiliza Hierro catalítico con Ph_3P para la aminación directa de carbonatos alílicos **FZ**, con buenos rendimientos, tiempos cortos de reacción y excelentes regioselectividades en el ataque de la amina sobre el probable intermedio de σ -alil hierro, obteniéndose una sustitución directa del grupo carbonato por la amina, generando muy mayoritariamente **GA** frente a **GB**, con muy elevada regioselectividad. Aplica su método tanto en carbonatos alílicos racémicos como ópticamente puros, si bien es notable la ausencia de la opción enantioselectiva (Esquema 4.11).

Esquema 4.11



El grupo de Kobayashi,¹⁴⁹ en 2009, utiliza complejos de Paladio para efectuar una aminación alílica con amoníaco sobre ésteres alílicos (**GC**, **GD**), con diversidad funcional en el éster alílico. Si bien los rendimientos y las selectividades de la monoalilación frente a la bisalilación

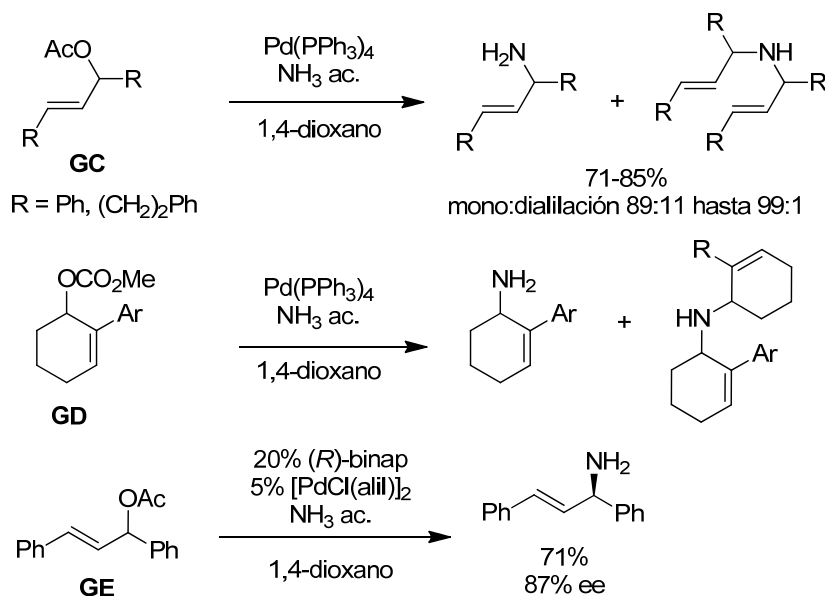
¹⁴⁷ Mancheño, O. G.; Priego, J.; Cabrera, S.; Arrayás, R. G.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3679-3686.

¹⁴⁸ Plietker, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6053-6056.

¹⁴⁹ Nagano, T.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4200-4201.

llegan a ser del 99:1, la versión enantioselectiva, como los propios autores indican, solo se ensaya sobre un ejemplo **GE**, a la espera de nuevos resultados (Esquema 4.12).

Esquema 4.12



4.3.3. AMINAS ALÍLICAS POR HIDROAMINACIÓN DE 1,3-DIENOS.

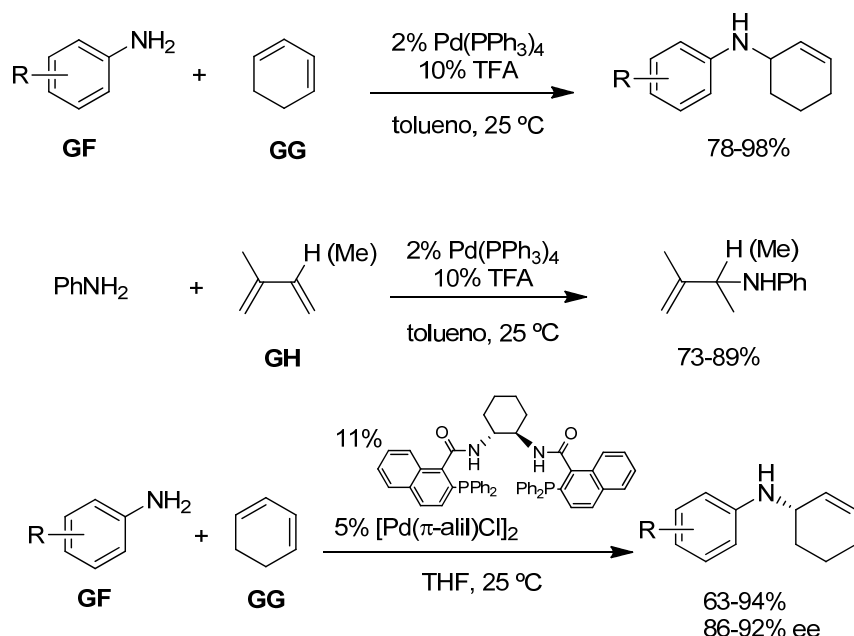
A pesar de que la hidrogenación de dienos conjugados utilizando metales de transición es conocida desde los años 70,¹⁵⁰ no era sintéticamente útil debido a problemas de telomerización y de control de la regioselectividad, obteniéndose mezclas de productos de adición 1,2 y 1,4, junto con el necesario uso de exceso de dieno para obtener grados de conversión aceptables, por no hablar de la dificultad de conseguir enantiocontrol en el proceso.

En el año 2001 el profesor John Hartwig¹⁵¹ desarrolla un interesante método colorimétrico para la síntesis de aminas alílicas por hidrogenación regioselectiva de 1,3-dienos, catalizado por complejos de paladio con fosfinas quirales de tipo *salen*. Se obtienen buenos rendimientos (73-98%), tanto en dienos cíclicos **GG** como acíclicos **GH**, en la variante no asimétrica. La aplicación enantioselectiva la realiza solamente sobre ciclohexadieno **GG**, obteniendo también buenos rendimientos (63-94%) y enantiocontrol (86-92%). En este primer trabajo utiliza únicamente aminas aromáticas, derivadas de anilina **GF** (Esquema 4.13).

¹⁵⁰ (a) Baker, R.; Halliday, D. E.; Smith, T. N. *Chem. Commun.* **1971**, 1583-1584. (b) Hobbs, C. F.; McMackins, D. E. *Org. Prep. Proced. Int.* **1972**, 4, 261-263.

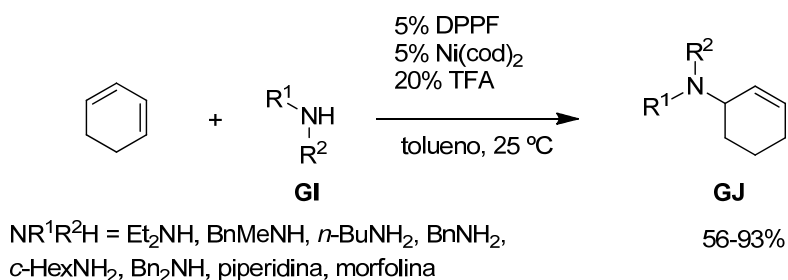
¹⁵¹ (a) Löber, O.; Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4366-4367. (b) Johns, A. M.; Utsunomiya, M.; Incavito, C. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1828-1839.

Esquema 4.13



En un trabajo posterior¹⁵² extiende su estudio al uso de aminas alifáticas tanto primarias como secundarias **GI**, en hidrogenación de ciclohexadieno, catalizada por complejos de Ni, obteniendo aminas alílicas secundarias y terciarias **GJ** (Esquema 4.14).

Esquema 4.14

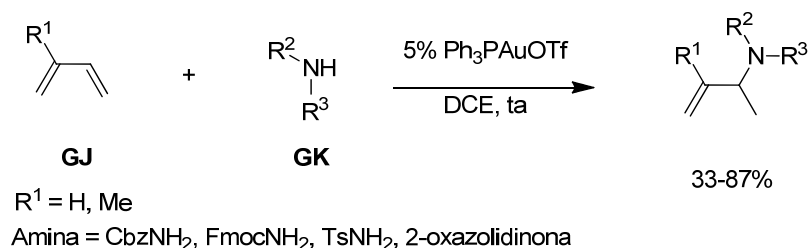


Posteriormente, en el año 2006 He¹⁵³ utiliza complejos no quirales de oro en la hidrogenación de 1,3-dienos, con rendimientos de buenos a muy buenos (33-87%) y con muy elevada regioselectividad, empleando dienos cíclicos y acíclicos **GJ**, con sulfonamidas y diversos carbamatos **GK** (Esquema 4.15).

¹⁵² Pawlas, J.; Nakao, Y.; Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3669-3679.

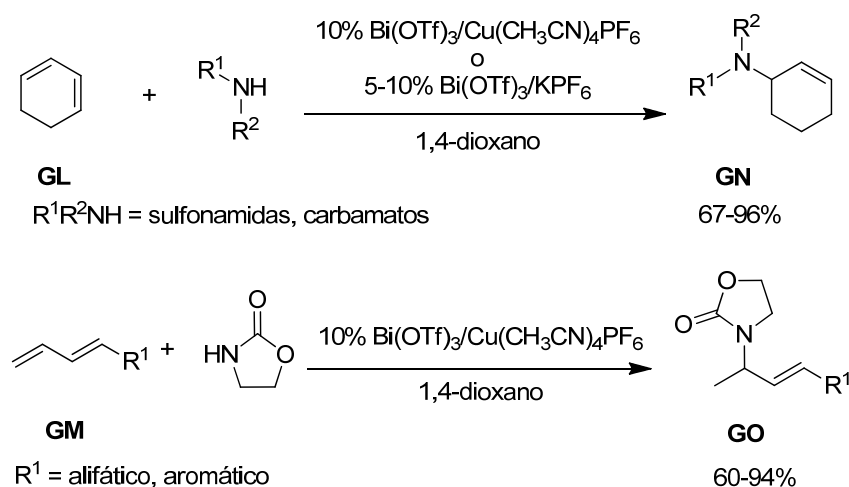
¹⁵³ Brouwer, C.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1744-1747.

Esquema 4.15



Paralelamente, el grupo de Shibasaki¹⁵⁴ publica un trabajo similar, utilizando bismuto en la hidroaminación de 1,3-dienos cíclicos **GL** y acíclicos **GM**, con sulfonamidas y gran variedad de carbamatos. Consigue muy buenos rendimientos y tiempos cortos de reacción, en la síntesis de una amplia gama de aminas alílicas **GN** y **GO** (Esquema 4.16).

Esquema 4.16



4.3.4. AMINAS ALÍLICAS POR TRANSPOSICIÓN DE OVERMAN.

Si bien existían algunos antecedentes de este tipo de transposición de acetimidatos alílicos,¹⁵⁵ es el profesor Larry Overman quien publica por primera vez en el año 1974 unos resultados sintéticamente útiles dirigidos a la síntesis de aminas alílicas.¹³¹ En esos primeros trabajos (Esquema 4.17) describe la síntesis de multitud de tricloroacetamidas alílicas (**GS-GU**) a partir de alcoholes alílicos, con gran variedad de sustitución, tanto en la posición alílica como en el

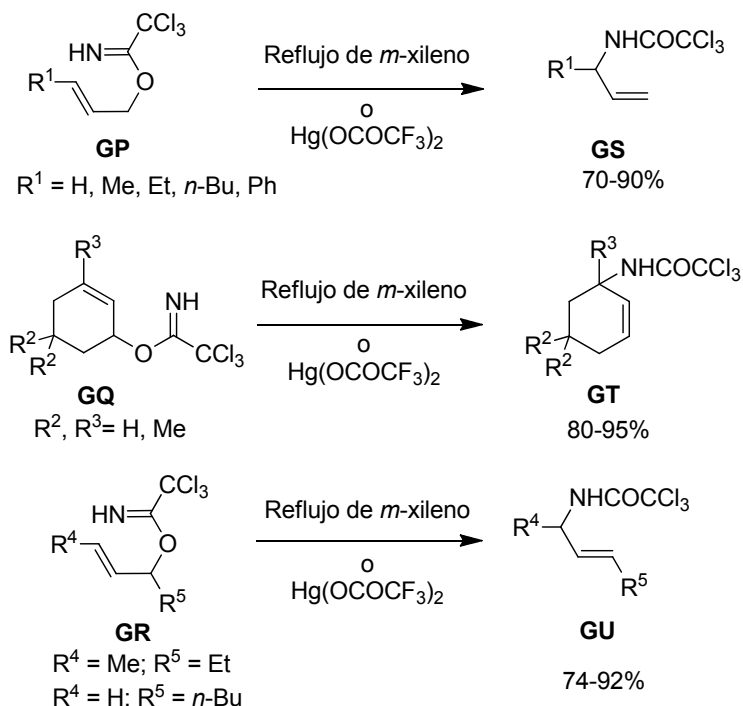
¹⁵⁴ Qin, H.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1611-1614.

¹⁵⁵ Existen algunos precedentes de este tipo de reordenamiento anteriores a las primeras publicaciones de Overman, sin embargo, con escaso valor en su aplicación sintética: (a) Lauer, W. M.; Lockwood, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3974-3976. (b) Lauer, W. M.; Benton, C. S. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 804-806. (c) Roberts, R. M.; Hussein, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1950-1953. (d) Black, D. St. C.; Eastwood, F. W.; Okraglik, R. M.; Poynton, A. J.; Wade, A. M.; Welker, C. H. *Aust. J. Chem.* **1972**, *25*, 1483-1494.

¹³¹ (a) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 597-599. (b) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901-2910. (c) Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 218-224.

doble enlace, utilizando bien un proceso térmico o bien catalizado por sales de Mercurio. Se demuestra la generalidad del método sobre sustratos cíclicos **GQ**, acíclicos (**GP** y **GR**), con varias insaturaciones o con sustitución aromática. Sin embargo, en esos primeros ejemplos no se estudia el posible stereocontrol del proceso, utilizándose alcoholes alílicos sin centro estereogénico o bien alcoholes alílicos racémicos.

Esquema 4.17

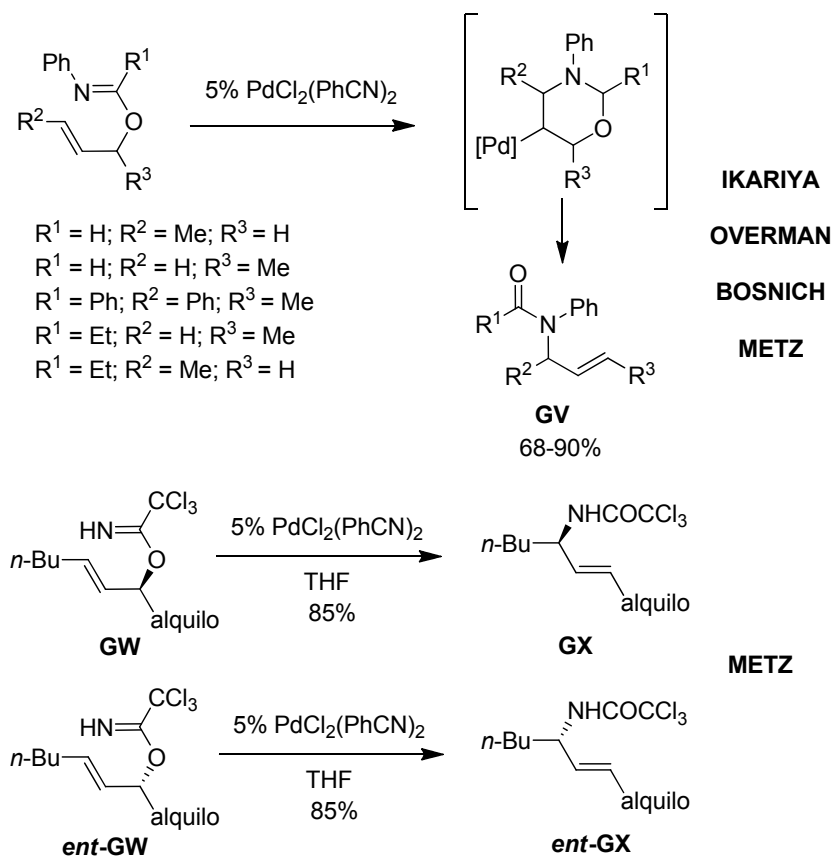


Posteriormente^{131c,156} se comienza a utilizar sales de Paladio como catalizador de este tipo de reordenamiento, proponiendo un estado de transición cíclico, donde el complejo metálico queda unido directamente al carbono olefínico, que posteriormente es expulsado para generar la acetamida alílica **GV** (Esquema 4.18). Asimismo se amplía al uso de tricloroacetimidatos con centros estereogénicos definidos (**GW** o **ent-GW**), observándose una transferencia de quiralidad completa en los productos (**GX** o **ent-GX**) (Esquema 4.18).

¹³¹ (c) Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 218-224.

¹⁵⁶ (a) Ikariya, T.; Ishikawa, Y.; Hirai, K.; Yoshikawa, S. *Chem. Lett.* **1982**, 1815-1818. (b) Overman, L. E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 579-586. (c) Schenck, T. G.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2058-2066. (d) Metz, P.; Mues, C.; Schoop, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1071-1080.

Esquema 4.18



Llegados a este punto, es necesario hacer mención a dos aspectos de enorme importancia:

1. Transferencia de quiralidad en imidatos alílicos ópticamente puros.

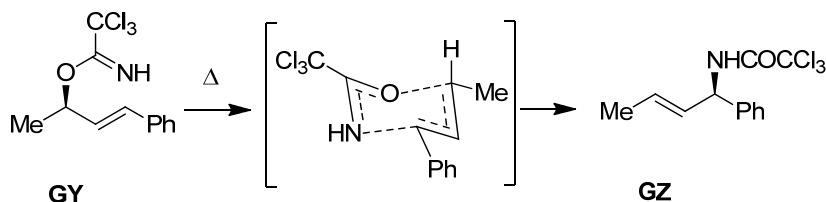
Se observa una excelente estereoselectividad típica de los procesos [3,3]-sigmatrópicos suprafaciales,¹⁵⁷ en los que existe una transferencia completa de quiralidad desde el centro estereogénico existente hacia el nuevo centro estereogénico que se genera, pudiendo racionalizarse en términos de un estado de transición tipo silla (Esquema 4.19). Existen multitud de ejemplos en la bibliografía que demuestran esta transferencia de quiralidad, si bien uno de los primeros fue publicado por Shimoda¹⁵⁸ en 1976, con un razonamiento sencillo y claro, todavía válido. Partiendo de un tricloroacetimidato ópticamente puro **GY**, con un centro estereogénico en el carbono alílico, por calefacción conduce a la tricloroacetamida **GZ**, como único isómero, conservando el centro estereogénico en la posición alílica. Lo explica a través de un estado de

¹⁵⁷ El curso estereoquímico en las transposiciones [3,3]-sigmatrópicas, como caso particular de reacciones pericíclicas, está gobernado por factores como la tensión angular, efectos estéricos y entrópicos, puesto de manifiesto por las reglas de Woodward y Hoffmann: Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395-397. (b) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781-853.

¹⁵⁸ Yamamoto, Y.; Shimoda, H.; Oda, J.; Inouye, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 3247-3249.

transición tipo silla, disponiendo tanto el sustituyente Me como Ph en posiciones *pseudo*-ecuatoriales, para minimizar repulsiones.

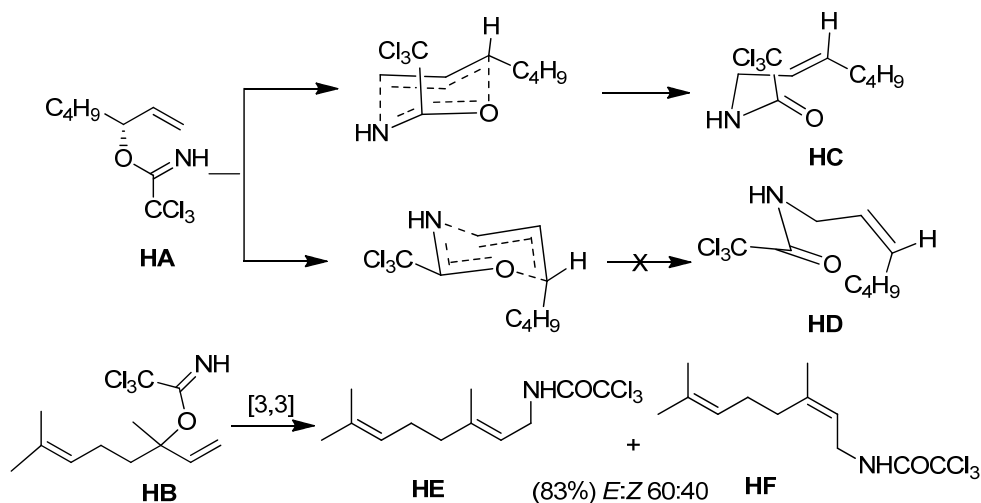
Esquema 4.19



2. Geometría del nuevo doble enlace que se genera.

Con el uso de alcoholes alílicos secundarios **HA** o terciarios **HB**, por la propia naturaleza de la transposición, en el proceso de ruptura y formación de enlaces, se genera un nuevo doble enlace al que se puede asignar una determinada geometría, es decir, se trata de un reordenamiento diastereotópico con respecto a la geometría del nuevo doble enlace. Desde el inicio, Overman^{131b} presta atención a la posibilidad de controlar el nuevo doble enlace, observando una clara preferencia por la generación de dobles enlaces *E*, siendo exclusiva la síntesis de productos *E* en dobles enlaces disustituidos (**HC** frente a **HD**), mientras que se obtienen mezclas *E/Z* en enlaces trisustituidos, **HE:HF** (Esquema 4.20). Justifica esta selectividad según el estado de transición tipo silla, situando el sustituyente alílico en posición ecuatorial y no axial, lo cual generaría el producto *Z* (**HD**) que no se observa en enlaces disustituidos y que es minoritario en los trisustituidos, **HF** frente a **HE** (Esquema 4.20).

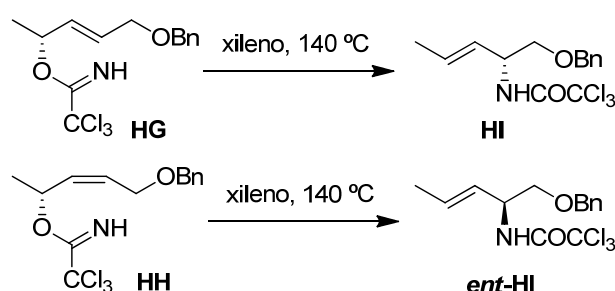
Esquema 4.20



¹³¹ (b) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901-2910.

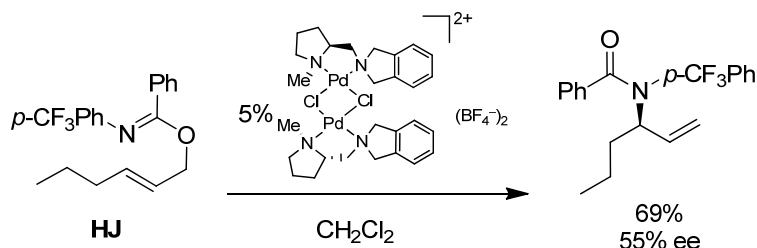
Estudios posteriores de Tanner,¹⁵⁹ Larchevêque¹⁶⁰ y otros¹⁶¹ han mostrado que, incluso el empleo de sustratos con una geometría de doble enlace definida, *Z* (**HH**) o *E* (**HG**), no tiene influencia alguna en la geometría de la tricloroacetamida final **HI** o **ent-HI**, determinando la geometría inicial únicamente la estereoquímica del producto final, obteniendo en todo caso productos *E* (Esquema 4.21).

Esquema 4.21



Retomando la versión catalizada por metales de transición, se abre la puerta al uso de complejos quirales de Paladio como inductores de quiralidad en el proceso de transposición, siendo de nuevo el grupo de Overman, en el año 1997,¹⁶² el primero en desarrollar estos complejos de Paladio que proporcionan un moderado enantiocontrol en la transposición del acetimidato **HJ** (Esquema 4.22).

Esquema 4.22



En 1999, Overman *et al.*¹⁶³ publican un trabajo brillante donde se consiguen excesos enantioméricos de muy buenos a excelentes (63-96%) en el proceso [3,3]-sigmatrópico de imidatos **HK**, utilizando complejos de paladio y ferrocenil oxazolinas como ligandos quirales del proceso. Se exploran sustratos con sustitución alifática y aromática en el doble enlace, así como geometría *Z* y *E*, con excelentes resultados, si bien solo se emplean derivados de alcoholes primarios, lo cual limita el proceso a la síntesis de aminas alílicas con doble enlace terminal **HL** y **ent-HL** (Esquema 4.23).

¹⁵⁹ Tanner, D.; He, H. M. *Acta Chem. Scand.* **1993**, 47, 592-596.

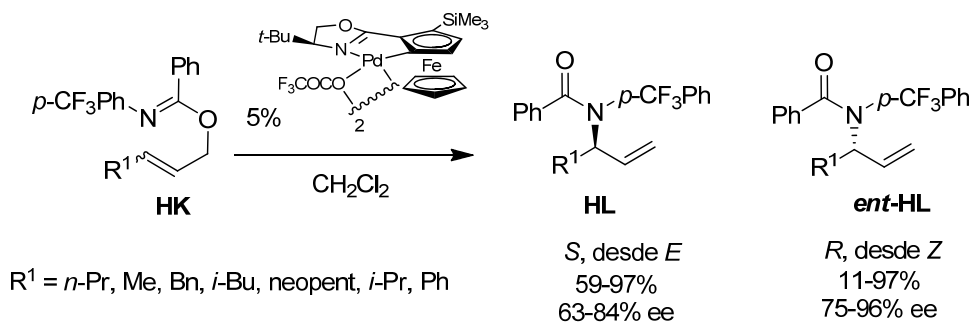
¹⁶⁰ (a) Imogai, H.; Petit, Y.; Larchevêque, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2573-2576. (b) Imogai, H.; Petit, Y.; Larchevêque, M. *Synlett* **1997**, 615-617.

¹⁶¹ Martin, C.; Prunck, W.; Bortolussi, M.; Bloch, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1585-1592.

¹⁶² Calter, M.; Hollis, T. K.; Overman, L. E.; Ziller, J.; Zipp, G. G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1449-1456.

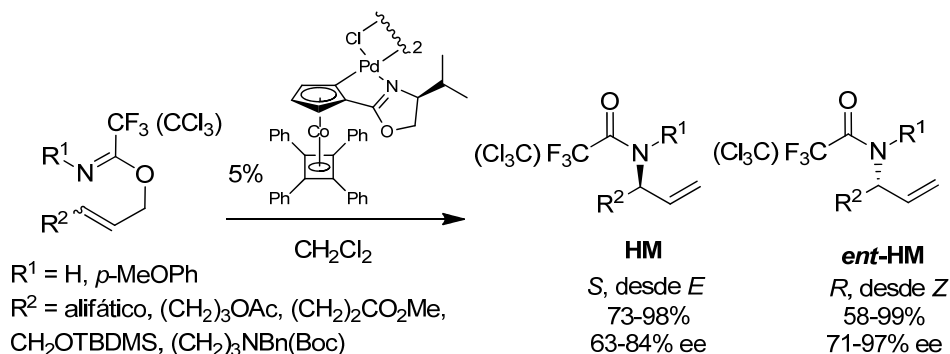
¹⁶³ (a) Donde, Y.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2933-2934. (b) Anderson, C. E.; Donde, Y.; Douglas, C. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 648-657.

Esquema 4.23



En el año 2003,¹⁶⁴ este grupo perfecciona el catalizador utilizando una estructura mixta de Cobalto y Paladio, con ligando de oxazolina, que genera el entorno asimétrico necesario para obtener aminas alílicas **HM** y **ent-HM** con excelentes excesos enantioméricos (63-97%), así como rendimientos de buenos a muy buenos. Como ventaja, este nuevo catalizador no necesita preactivación ni uso de sales de plata para su activación (Esquema 4.24). Finalmente en una colaboración de los profesores Overman y Bergman,¹⁶⁵ en el año 2007 se explican las razones del enantiocontrol, tras un estudio mecanístico.

Esquema 4.24



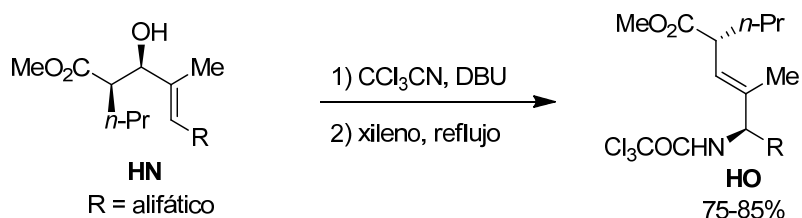
Por último, hacer referencia a dos estudios muy cercanos al nuestro, por utilizar como sustratos alcoholes alílicos trisustituídos, con un modelo de sustitución similar al nuestro, si bien nuestro estudio será el primero en incorporar un auxiliar quiral interno en la molécula. El primero de estos estudios lleva a cabo la síntesis de aminas alílicas **HO** con doble enlace trisustituído de geometría *E* con transferencia de quiralidad total a partir de alcoholes alílicos trisustituídos **HN** de geometría *E* (Esquema 4.25).¹⁶⁶

¹⁶⁴ (a) Anderson, C. E.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12412-12413. (b) Overman, L. E.; Owen, C. E.; Pavan, M. M.; Richards, C. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1809-1812. (c) Kirsch, S. F.; Overman, L. E.; Watson, M. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8101-8104.

¹⁶⁵ Watson, M. P.; Overman, L. E.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5031-5044.

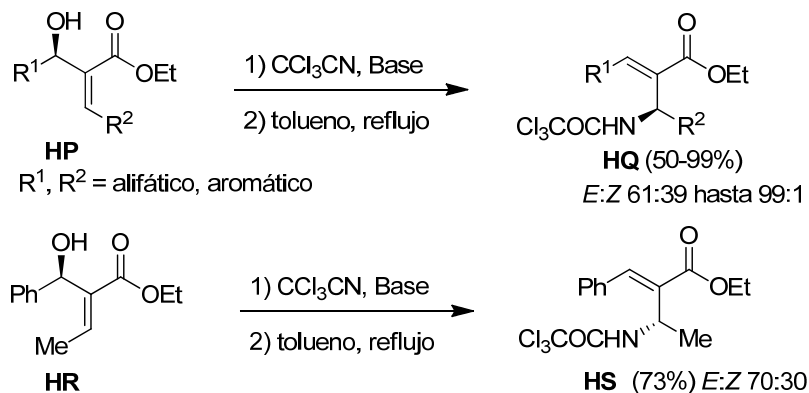
¹⁶⁶ Wai, J. S.; Fisher, T. E.; Embrey, M. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3461-3464.

Esquema 4.25



Más recientemente se ha publicado un artículo¹⁶⁷ que estudia la transposición de Overman en β' -hidroxi ésteres α,β -insaturados, sintetizados por reacción de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 4.26). Estudian gran cantidad de sustratos, con sustitución alifática y aromática, tanto en el carbono alílico como en el vinílico, pero limitan su estudio a reactivos con geometría *Z* (**HP**). En algunos ejemplos obtienen buen stereocontrol de la geometría del nuevo doble enlace y de la estereoquímica del nuevo centro estereogénico (**HQ**). Sin embargo, no es un método general, ya que en muchos de casos, especialmente con sustitución alifática, obtienen mezclas de diastereoisómeros, reforzando la idea de Overman sobre la generación no selectiva de dobles enlaces trisustituídos. Más aún, en una nota los autores dicen haber probado algún sustrato con geometría *E* (**HR**), obteniendo una relación 70:30 *E*:*Z* de productos diastereoméricos **HS** (Esquema 4.26).

Esquema 4.26



4.4. ANTECEDENTES DE NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN.

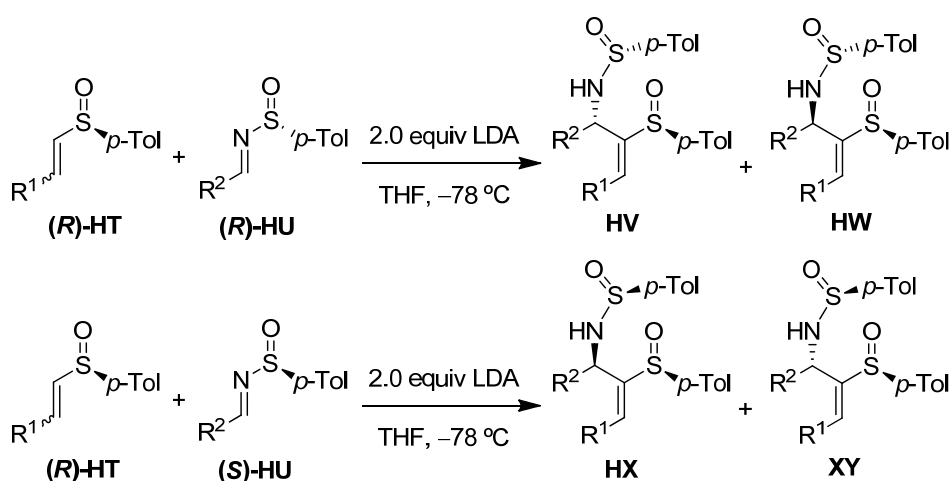
Por una parte, recientemente, en nuestro grupo de investigación hemos desarrollado un método de síntesis altamente estereoselectivo de aminas alílicas ópticamente puras, por adición de litio vinil sulfóxidos sobre *N*-sulfiniminas.¹⁹ Al contrario que en la adición de vinil sulfóxidos

¹⁶⁷ Lee, S. I.; Moon, S. Y.; Hwang, G.-S.; Ryu, D. H. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3234-3237.

¹⁹ (a) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Ureña, M.; Colomer, I. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4775-4778. (b) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Ureña, M.; Bates, R. H.; del Águila, M. A.; Colomer, I. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 525-542.

metalados sobre aldehídos, donde la estereoselectividad del nuevo carbono estereogénico que se crea es nula o muy limitada, la adición de litio vinil sulfóxidos sobre sulfiniminas ópticamente puras, con un centro estereogénico adicional transcurre con total control del nuevo centro estereogénico alílico (Tabla 4.1). En nuestro estudio se optó por fijar la estereoquímica del vinil sulfóxido (**(R)**-HT, y modificando la estereoquímica de la sulfinimina de partida (**(R)**-HU o (**(S)**-HU se observó una distinta selectividad del proceso, existiendo un par *matched* (**(R)**-vinil sulfóxido y **(R)**-sulfinimina) y un par *mismatched* (**(R)**-vinil sulfóxido y **(S)**-sulfinimina). De esta forma, seleccionando la sulfinimina de partida adecuada, es posible sintetizar la amina alílica deseada como un único isómero **HV** o como mezcla muy enriquecida **HX**.

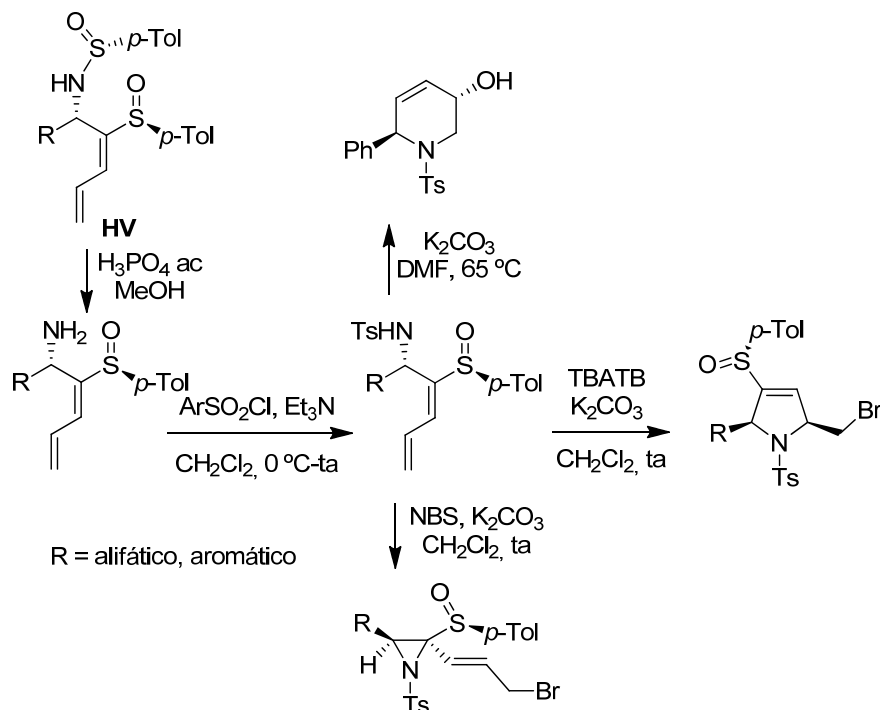
Tabla 4.1: Aminas alílicas por adición de litio vinil sulfóxidos sobre iminas.



Entrada	HT (R^1)	HU (R^2)	Producto (rto %)	rd
1	(R) -HT ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$)	(R) -HU (Ph)	HV (95)	99:1
2	(R) -HT ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$)	(S) -HU (Ph)	HX (91)	87:13
3	(R) -HT ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$)	(R) -HU (<i>i</i> -Pr)	HV (93)	99:1
4	(R) -HT ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$)	(S) -HU (<i>i</i> -Pr)	HX (69)	75:25
5	(R) -HT ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$)	(R) -HU (<i>n</i> -Bu)	HV (98)	99:1
6	(R) -HT ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$)	(R) -HU (1-Naft)	HV (70)	99:1
7	(R) -HT (<i>n</i> -Bu)	(R) -HU (Ph)	HV (90)	91:9
8	(R) -HT (<i>n</i> -Bu)	(S) -HU (Ph)	HX (69)	82:18
9	(R) -HT (Ph)	(R) -HU (Ph)	HV (55)	99:1

En ese mismo trabajo se llevó a cabo la desprotección de las sulfonamidas, obteniendo las correspondientes aminas libres, permitiendo la correlación estereoquímica de los productos, así como probar distintos grupos protectores, para posteriormente sintetizar diferentes heterociclos nitrogenados (aziridinas, pirrolidinas y piperidinas) (Esquema 4.27).¹⁹

Esquema 4.27

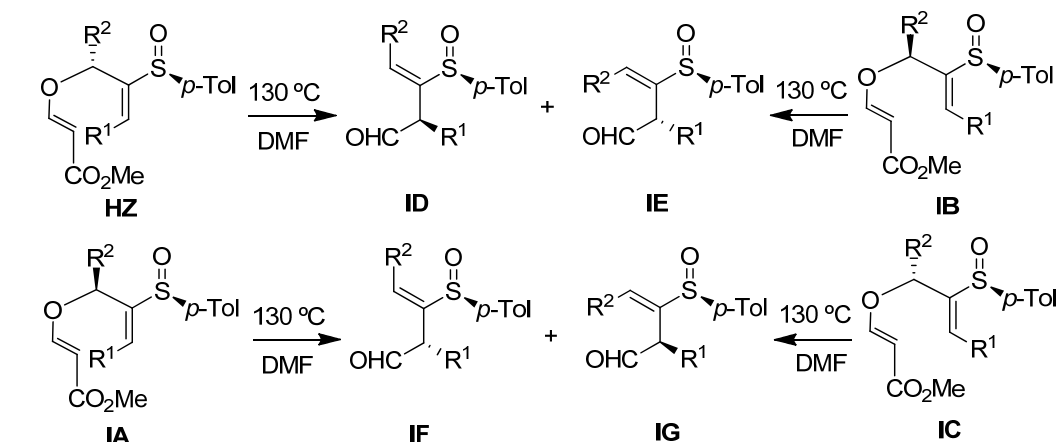


Por otra parte, hace años en nuestro grupo de investigación se llevó a cabo un estudio de la estereoselectividad en la transposición de Claisen, incorporando el grupo sulfinilo.¹¹ Se utilizaron vinil alil éteres con un grupo sulfinilo en la posición 5, sintetizados a partir de α -hidroxi vinil sulfóxidos (los mismos precursores que nosotros utilizaremos en nuestro estudio), lo cual permite establecer una analogía. Se analizó la influencia de la geometría del vinil sulfóxido, de la estereoquímica del carbono alílico y del grado de oxidación en el azufre (Tabla 4.2). Se consiguió un método general, compatible con sustitución, alifática y aromática, siendo especialmente notable la elevada estereoselección encontrada para uno de los diastereoisómeros de partida, **IA** e **IC**, llegando a ser totalmente diastereoselectivo el proceso, generando un único isómero **IF** o **IG**. Utilizando esta metodología se pueden obtener dos (**IF** e **IG**) de los cuatro posibles isómeros como productos ópticamente puros, y los otros dos (**ID** e **IE**) como mezcla altamente enriquecida, eligiendo correctamente el alil vinil éter de partida (**HZ-IC**).

¹⁹ (a) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Ureña, M.; Colomer, I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4775-4778. (b) Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Ureña, M.; Bates, R. H.; del Águila, M. A.; Colomer, I. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 525-542.

¹¹ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2373-2376. (b) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 697-709.

Tabla 4.2: Reordenamiento de Claisen en sulfinil alil vinil éteres.

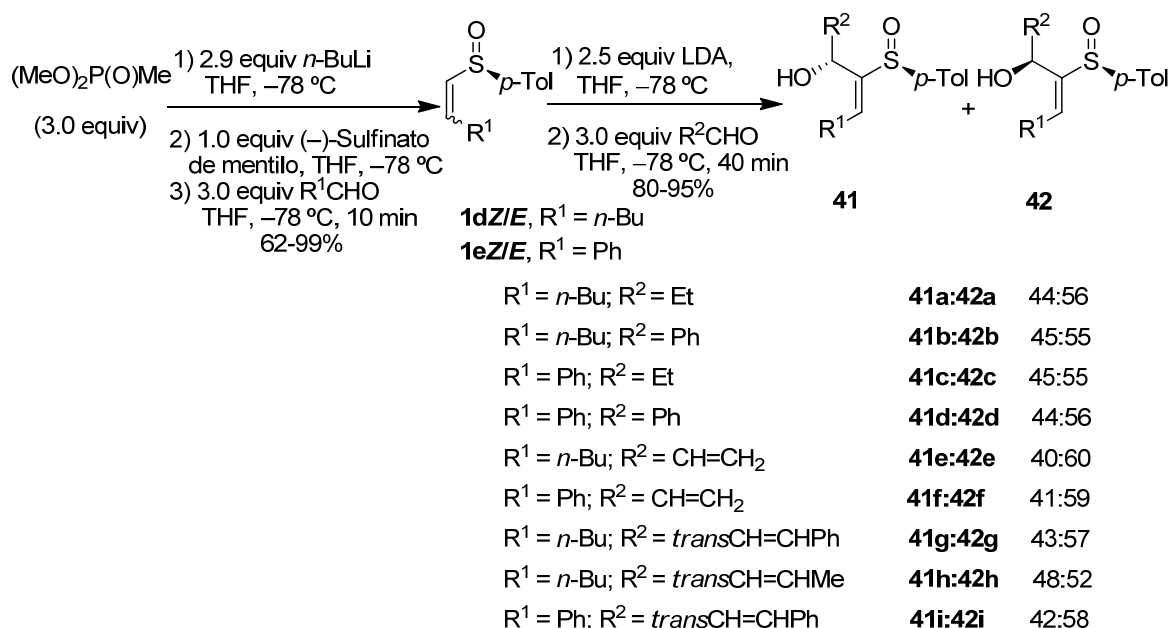


Entrada	Geometría vinil sulfóxido de partida	R ¹	R ²	Sustrato (estereoquímica carbono alílico)	Producto (rto %)	rd
1	<i>E</i>	<i>n</i> -Bu	Ph	HZ (<i>R</i>)	ID (73%)	73:27
2				IA (<i>S</i>)	IF (79%)	100:0
3		Me	Et	HZ (<i>R</i>)	ID (76%)	74:26
4				IA (<i>S</i>)	IF (78%)	100:0
5	<i>Z</i>	<i>n</i> -Bu	Ph	IB (<i>S</i>)	IE (74%)	76:24
6				IC (<i>R</i>)	IG (74%)	92:8

4.5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

La síntesis de los productos de partida se clasifica atendiendo a la geometría del doble enlace del vinil sulfóxido. La serie de productos con geometría *E* se muestra en el Esquema 4.28. Los vinil sulfóxidos **1d-e** se preparan de la manera indicada en el capítulo 2, según el procedimiento de Craig. Igualmente, los α -hidroxi vinil sulfóxidos **41** y **42**, de geometría *E*, se preparan por litación de la mezcla *E/Z* del vinil sulfóxido correspondiente, a baja temperatura, y posterior adición del aldehído elegido, que incorpora el resto R². Los alcoholes que no estaban descritos se caracterizaron completamente, pudiendo separar los alcoholes diastereoméricos **41** y **42** por cromatografía.

Esquema 4.28



Los vinil sulfóxidos trisustituídos con geometría *Z* se sintetizaron de forma racémica por comodidad, si bien existen métodos para su síntesis ópticamente pura,¹⁶⁸ ya que en esta parte del trabajo solamente deseábamos estudiar la influencia de la geometría del vinil sulfóxido de partida en la diastereoselectividad del proceso. Así, en el Esquema 4.29 se expone la ruta de síntesis de los α -hidroxi *Z*-vinil sulfóxidos, partiendo del alquino terminal correspondiente, por reacción con di-*p*-tolil disulfuro,¹⁶⁹ y posterior hidroestannilación catalizada por Paladio,¹⁷⁰ obteniendo el sulfenil estannil alqueno **44**, que se somete a intercambio con *n*-BuLi y finalmente se adiciona sobre el aldehído, lo que permite la incorporación del sustituyente R^2 deseado, **46a-b** y **46h**.

Los sulfuros **46c-d** se prepararon por litiación directa del alqueno **45**, sintetizado a partir de fenilacetileno siguiendo las condiciones descritas por Truce.¹⁷¹

Por último, la oxidación de los α -hidroxi sulfenil alquenos **46** con *m*-CPBA,^{13b} conduce a los α -hidroxi vinil sulfóxidos **47** y **48**. Los compuestos que no eran conocidos fueron caracterizados completamente separándose los alcoholes diastereoméricos **47** y **48** por cromatografía.

¹⁶⁸ Berenguer, R.; Cavero, M.; García, J.; Muñoz, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2183-2186.

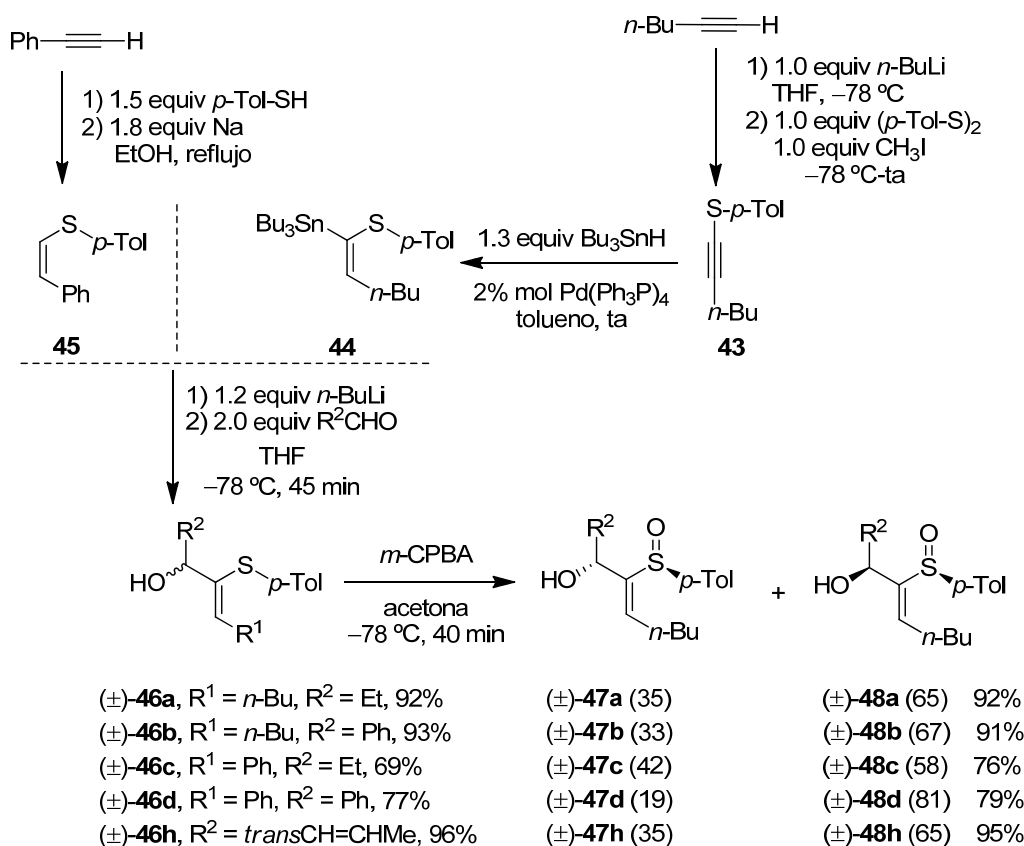
¹⁶⁹ Kabanyane, S. T.; MaGee, D. I. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 2758-2763.

¹⁷⁰ Magriotis, P. A.; Brown, J. T.; Scott, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5047-5051.

¹⁷¹ Truce, W. E.; Simms, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2756-2759.

^{13(b)} Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Tortosa, M.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8166-8177.

Esquema 4.29

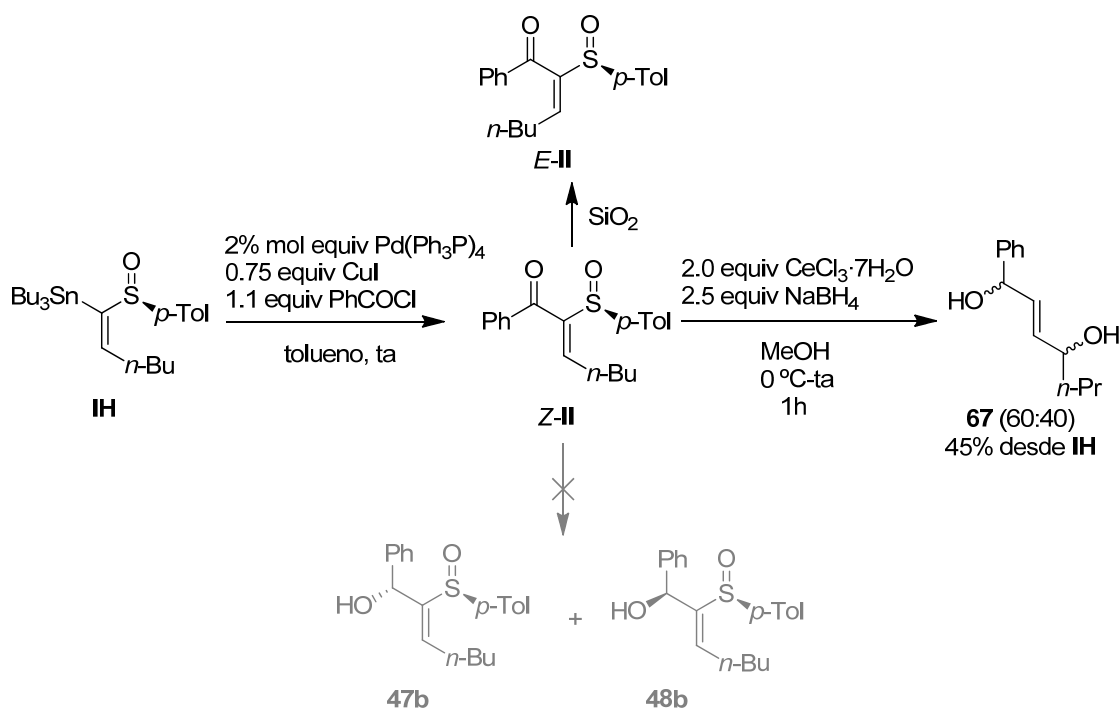


Es necesario mencionar que, deseando obtener α -hidroxi Z-vinil sulfóxidos ópticamente puros mediante un método alternativo, exploramos la posibilidad de realizar un acoplamiento sp^2 - sp^2 catalizado por Pd del sulfinil vinil estannano ópticamente puro **1H** (disponible en nuestro laboratorio) y cloruro de benzoilo,¹⁷² llevando a cabo posteriormente una reducción selectiva de Luche,¹⁷³ para obtener los sustratos **47-48** ópticamente puros de forma rápida (Esquema 4.30). El acoplamiento se produjo, pero al intentar su purificación en gel de sílice, desactivada o no, se producía la isomerización, parcial o total, al α -ceto vinil sulfóxido **E-II**. Optamos por llevar a cabo la reducción de Luche directamente sobre el crudo, obteniendo inesperadamente una mezcla de los 1,4-dioles diastereoméricos **67** en proporción 60:40, que postulamos se forma por isomerización del vinil sulfóxido al sulfóxido alílico, posterior transposición [2,3]-sigmatrópica, en un proceso muy similar al descrito en el capítulo 2 y reducción de la cetona (Esquema 4.30). Se trata de una secuencia de reacciones que transcurren en cadena, de forma efectiva, abriendo la posibilidad de una nueva línea de investigación muy prometedora.

¹⁷² A día de hoy no tenemos constancia de que alguien haya publicado o referido el acoplamiento catalizado por Pd de sulfinil vinil estannanos y cloruros de ácido.

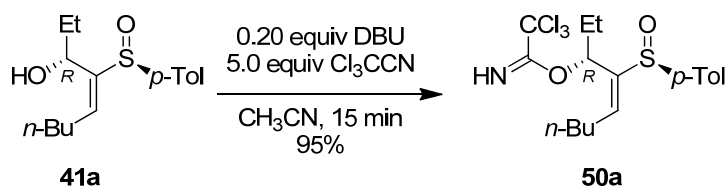
¹⁷³ La reducción de Luche de α -ceto vinil sulfóxidos es conocida, si bien sólo se ha llevado a cabo sobre *E*-vinil sulfóxidos. Ver: Miura, M.; Toriyama, M.; Motohashi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1269-1271. Ningún intento, además del nuestro, es conocido sobre Z-vinil sulfóxidos.

Esquema 4.30



Para realizar las primeras exploraciones sobre la reactividad y viabilidad de nuestros α -hidroxi vinil sulfóxidos como sustratos de la transposición de Overman se optó por emplear un primer tricloroacetimidato que sirviera como base para optimizar las condiciones de reacción. Optamos por el α -hidroxi vinil sulfóxido **41a**, con sustitución alifática en ambas posiciones, preparando su tricloroacetimidato **50a** por reacción con tricloroacetnitrilo y DBU, con excelente rendimiento (Esquema 4.31).

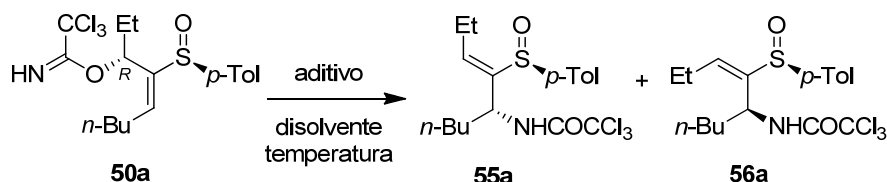
Esquema 4.31



Empleando las condiciones de reacción más habituales en la bibliografía para este tipo de reordenamientos, tolueno a reflujo, únicamente se observó descomposición del sustrato (Tabla 4.3, entrada 1). Utilizando temperaturas de reacción más bajas, ni a 60 °C, ni a 80 °C ni a 100 °C se observó reacción, recuperándose en su totalidad el tricloroacetimidato **50a** (Tabla 4.3, entradas 2-4). Finalmente, se optó por subir la temperatura del baño a 120 °C, junto con la adición de un cristal de BHT (utilizado para evitar reacciones secundarias no deseadas de oxidación, por intervención de radicales), lo que permitió la obtención, con un rendimiento moderado, de una mezcla 80:20 de tricloroacetamidas diastereoméricas **55a:56a** (Tabla 4.3, entrada 5). Cambiando de disolvente, a

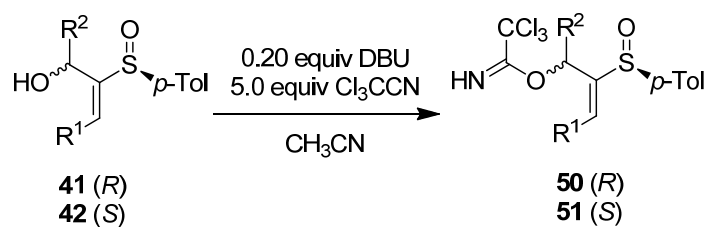
uno más polar y compatible con nuestro sustrato en las condiciones de temperatura utilizadas, como DMF, a 120 °C, con un cristal de BHT, se consiguió una mejora notable tanto de rendimiento como de estereocontrol (Tabla 4.3, entrada 6). Ajustando la temperatura a 100 °C, en DMF con un cristal de BHT, se consiguieron las condiciones óptimas de reacción, obteniendo con excelente rendimiento y muy elevado estereocontrol la tricloroacetamida alílica **55a** (Tabla 4.3, entrada 7).

Tabla 4.3: Optimización de las condiciones de reacción, utilizando tricloroacetimidato **50a**.



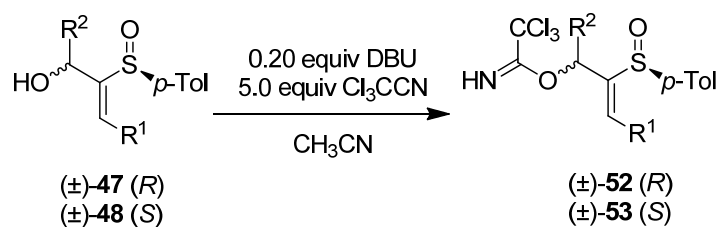
Entrada	Disolvente	Aditivo	Temperatura (°C) / tiempo	rd (rto %)
1	tolueno	Ninguno	Reflujo / 1 d	Descomposición
2	tolueno	Ninguno	60 / 7 d	No reacciona
3	tolueno	Ninguno	80 / 7 d	No reacciona
4	tolueno	Ninguno	100 / 7 d	No reacciona
5	tolueno	BHT	120 / 1 d	80:20 (55%)
6	DMF	BHT	120 / 1 d	90:10 (90%)
7	DMF	BHT	100 / 1 d	92:8 (89%)

Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción para nuestro modelo, se estudió la extensión del método, utilizando sustitución de distinta naturaleza con el objetivo de poder generar sulfínal tricloroacetamidas alílicas ópticamente puras de forma selectiva. Se prepararon una serie de tricloroacetimidatos con variedad estructural, tanto en la sustitución del vinil sulfóxido, como en la posición alílica, utilizando ambos diastereoisómeros, *R* y *S*, de los α -hidroxi vinil sulfóxidos. Para los *E*-vinil sulfóxidos, los resultados de la síntesis de los tricloroacetimidatos alílicos se presentan en la Tabla 4.4. A partir del α -hidroxi vinil sulfóxido correspondiente **41a-d** y **42a-d**, por reacción con tricloroacetonitrilo, y con una cantidad catalítica de DBU, en acetonitrilo, se obtuvieron los correspondientes tricloroacetimidatos **50a-d** y **51a-d** con excelentes rendimientos con sustitución alifática (Tabla 4.4, entradas 1-4) y aromática (Tabla 4.4, entradas 5-8) en el vinil sulfóxido y con sustitución alifática (Tabla 4.4, entradas 1-2 y 5-6) y aromática (Tabla 4.4, entradas 3-4 y 7-8) en el carbono alílico, para ambos diastereoisómeros de partida.

Tabla 4.4: Síntesis de *E*-sulfinil tricloroacetimidatos alílicos.


Entrada	R ¹	R ²	Sustrato (estereoquímica carbono alílico)	Producto	rto %
1	<i>n</i> -Bu	Et	41a (R)	50a	95%
2			42a (S)	51a	95%
3		Ph	41b (R)	50b	95%
4			42b (S)	51b	95%
5	Ph	Et	41c (R)	50c	95%
6			42c (S)	51c	96%
7		Ph	41d (R)	50d	95%
8			42d (S)	51d	93%

De igual manera se prepararon tricloroacetimidatos alílicos con geometría *Z* en el vinil sulfóxido, para poder comparar y comprobar el estereocontrol del proceso, así como la reactividad de dichos *Z*-vinil sulfóxidos. En la Tabla 4.5 se muestra la síntesis de los tricloroacetimidatos alílicos derivados de vinil sulfóxido con sustitución alifática (R¹ = *n*-Bu) y aromática (R¹ = Ph) en el doble enlace, y sustitución alifática o aromática en la posición alílica, para ambos diastereoisómeros de partida (±)-**47** (R) y (±)-**48** (S).

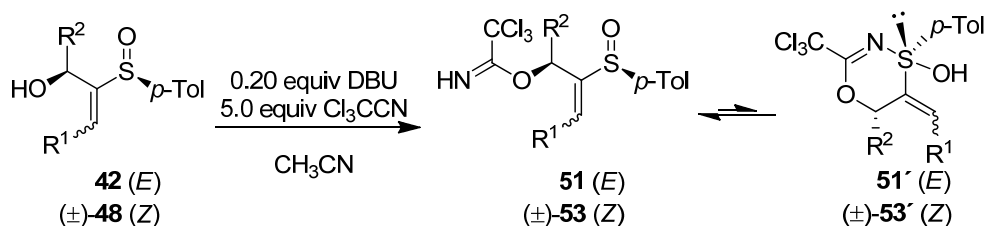
Tabla 4.5: Síntesis de Z-sulfinil tricloroacetimidatos alílicos.

Entrada	R ¹	R ²	Sustrato (estereoquímica carbono alílico)	Producto	rto %
1	<i>n</i> -Bu	Et	(±)-47a (R)	(±)-52a	94%
2			(±)-48a (S)	(±)-53a	97%
3		Ph	(±)-47b (R)	(±)-52b	95%
4			(±)-48b (S)	(±)-53b	97%
5	Ph	Et	(±)-47c (R)	(±)-52c	50%
6			(±)-48c (S)	(±)-53c	83%
7		Ph	(±)-47d (R)	(±)-52d	76%
8			(±)-48d (S)	(±)-53d	78%

En la formación de algunos tricloroacetimidatos se detectó desde el primer momento una duplicidad de las señales en los espectros de resonancia magnética nuclear, especialmente notable en su modalidad de protón (¹H RMN), exclusivamente para aquellos tricloroacetimidatos que poseían una estereoquímica *S* en el carbono alílico, especialmente notable para los de sustitución alifática en el vinil sulfóxido (R¹ = *n*-Bu). De nuestras primeras observaciones se concluía que existían dos especies en disolución, que eran espectroscópicamente distinguibles en los tiempos de resonancia, pero inseparables por cromatografía en gel de sílice. Más aún, esas dos especies convergían en una única tricloroacetamida alílica tras la transposición de Overman, con rendimientos casi cuantitativos. Las señales de la especie mayoritaria concordaban a la perfección con la estructura del tricloroacetimidato esperado. Teniendo en cuenta los datos que se presentan a continuación postulamos la existencia de un sulfurano en equilibrio con el tricloroacetimidato.

1. Sólo se observa la aparición del sulfurano para el diastereoisómero de configuración *S* en el carbono alílico.

- La proporción de sulfurano es mayor para los derivados de vinil sulfóxido con sustitución alifática ($R^1 = n\text{-Bu}$) que para sustitución aromática ($R^1 = \text{Ph}$).
- Dependiendo de la sustitución en el carbono alílico la proporción de ambas especies varía, creciendo la proporción de sulfurano para derivados alifáticos ($R^2 = \text{Et}$).
- Dependiendo de la geometría del doble enlace del vinil sulfóxido, la proporción también difiere, siendo notablemente mayor para la geometría *Z* que para la *E*, convirtiéndose en este caso en una proporción 50:50 (Tabla 4.6, entrada 10).

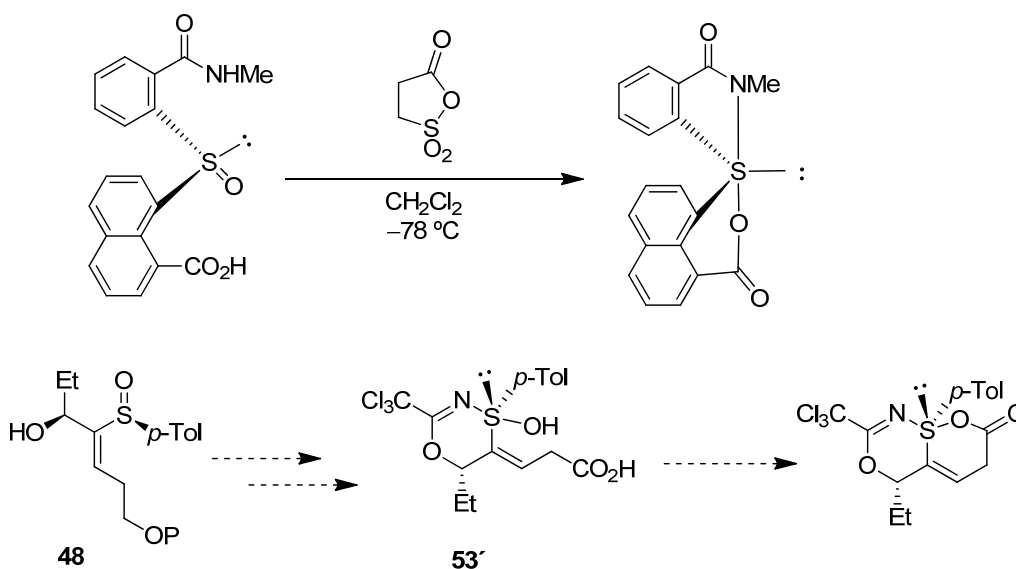
Tabla 4.6: Porcentaje de equilibrio tricloroacetimidato-sulfurano.


Entrada	Geometría vinil sulfóxido	R^1	R^2	Tricloroacetimidato:sulfurano
1	<i>E</i>	<i>n</i> -Bu	Ph	93:7
2			$\text{CH}=\text{CH}_2$	85:15
3			Et	73:27
4		Ph	Ph	100:0
5			$\text{CH}=\text{CH}_2$	100:0
6			Et	100:0
7	<i>Z</i>	<i>n</i> -Bu	Ph	85:15
8			Et	50:50
9		Ph	Ph	83:17
10			Et	50:50

Como se podrá comprobar en el apartado de asignación estructural las mayores diferencias espectroscópicas se observaban en los protones alílico, vinílico y el correspondiente a

NH o SOH. Este tipo de estructuras se postulan como estados de transición en la sustitución nucleófila de sulfóxidos y sulfinatos, como en el caso de la síntesis de nuestros vinil sulfóxidos, partiendo de sulfinato, por desplazamiento del mentilo con metilfosfonato de litio. Además se han aislado algunas estructuras de este tipo, principalmente bicíclicas (Esquema 4.32) por formación de lactonas con participación del -OH del grupo -SOH que se genera.¹⁷⁴ La posibilidad de poder obtener estructuras similares a partir de los sulfuranos propuestos, con la funcionalización adecuada, puede constituir una nueva línea de investigación, estando poco explorado este campo. Por ejemplo, a partir del hidroxi sulfóxido de geometría Z **48**, con una cadena oxigenada que permitiera su posterior oxidación al correspondiente ácido, por formación del tricloroacetimidato correspondiente podría obtenerse el compuesto **53'**. Este ácido sería el sustrato para intentar probar la obtención del sulfurano bicíclico propuesto (Esquema 4.32).

Esquema 4.32



Retomando la discusión de resultados, con los tricloroacetimidatos preparados sólo restaba comenzar a explorar su reactividad en las condiciones previamente optimizadas. En la Tabla 4.7 se exponen de forma resumida los resultados obtenidos para el reordenamiento de Overman de nuestros tricloroacetimidatos. En general, salvo tres casos (Tabla 4.7, entradas 7, 14 y 15) se obtuvieron rendimientos excelentes. Igualmente, salvo cuatro casos (Tabla 4.7, entradas 3, 9 10 y 13), el stereocontrol fue excelente, en términos del nuevo centro estereogénico y del nuevo doble enlace que se forma, obteniéndose casi un único producto. Hay que hacer notar que la reactividad, en términos de rendimiento, ha sido, en todos los casos, mayor para el isómero de partida S que para el R.

¹⁷⁴ (a) Martin, J. C.; Perozzi, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 3155-3168. (b) Martin, J. C.; Perozzi, F. *Science*, **1976**, 191 154-159 (c) Varga, J.; Szabó, D.; Sár, C. I. P.; Kapovits, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 745-753. (d) Patai, S.; Rappoport, Z. Supplement S (Ed's) *The chemistry of sulphur-containing functional groups*, Wiley, New York, 1993.

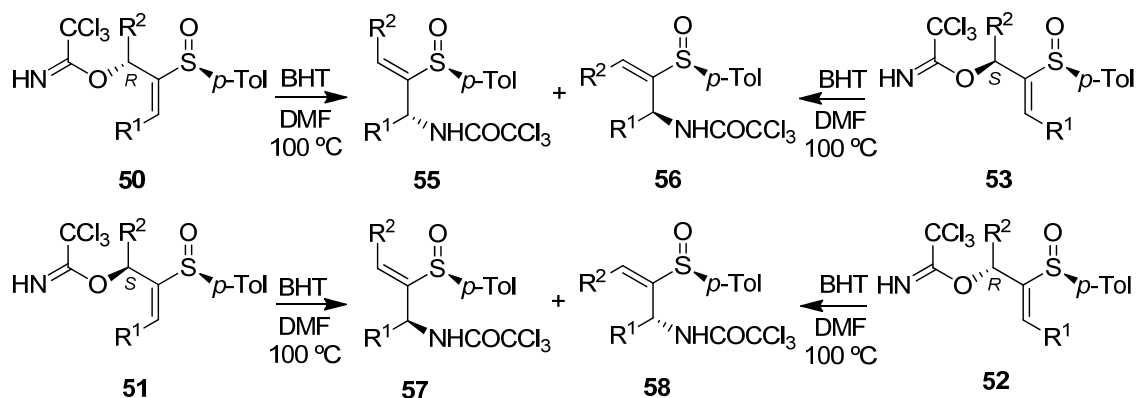
Si analizamos los resultados, comenzando con los *E* vinil sulfóxidos de partida, con sustitución alifática en el doble enlace ($R^1 = n\text{-Bu}$, tabla 4, entradas 1-4), si consideramos derivados alifáticos en la posición alílica ($R^2 = \text{Et}$), para ambos diastereoisómeros **50a** y **51a** se obtiene con muy buenos rendimientos una mezcla diastereomérica de tricloroacetamidas altamente enriquecida, siendo mayoritaria la de geometría *Z*, **55a** y **57a** respectivamente (Tabla 4.7, entradas 1 y 2). Considerando sustitución aromática ($R^2 = \text{Ph}$) en el carbono alílico, para el isómero **50b** (*R*) se obtiene una mezcla de tricloroacetamidas, de nuevo mayoritaria la de geometría *Z*, siendo uno de los casos con selectividad modesta (Tabla 4.7, entrada 3). Sin embargo, para el diastereoisómero **51b** (*S*), se obtiene con excelente rendimiento **57b** como único producto (Tabla 4.7, entrada 4).

Si nos centramos en los *E* vinil sulfóxidos con sustitución aromática en el doble enlace ($R^1 = \text{Ph}$, tabla 4.7, entradas 5-8), independientemente de la sustitución en la posición alílica y del diastereoisómero de partida se obtiene como único producto, ópticamente puro, las tricloroacetamidas de geometría *Z*, **55c**, **57c**, **55d** y **57d** (Tabla 4.7, entradas 5-8). Solamente para el diastereoisómero *R* con sustitución aromática, **50d**, el rendimiento es notablemente menor (Tabla 4.7, entrada 7).

Igualmente, para los *Z* vinil sulfóxidos de partida, comenzando con sustitución alifática en el doble enlace ($R^1 = n\text{-Bu}$, tabla 4.7, entradas 9-12), para los derivados alifáticos en la posición alílica ($R^2 = \text{Et}$), se obtienen los peores resultados con mezclas de tricloroacetamidas diastereoméricas, en proporción 50:50 (**55a:56a**) para el isómero de partida *R* **52a** o bien 80:20 (**57a:58a**) para el isómero *S* **53a** (Tabla 4.7, entradas 9-10). Por el contrario, para los derivados aromáticos en la posición alílica ($R^2 = \text{Ph}$) se obtienen con total estereocontrol las tricloroacetamidas de geometría *E* **58b** y **56b**, complementarias a las obtenidas con vinil sulfóxidos de partida *E*.

Por último, para *Z* vinil sulfóxidos de sustitución aromática ($R^1 = \text{Ph}$), de nuevo para el isómero *R* con sustitución alílica alifática ($R^2 = \text{Et}$), **52c** (Tabla 4.7, entrada 13) se obtiene una mezcla casi equimolecular de las tricloroacetamidas **57c:58c**. Para el resto de casos fue posible obtener las tricloroacetamidas de geometría *E* (**56c** y **56d**), complementarias a las obtenidas inicialmente con *E*-vinil sulfóxidos, salvo el tricloroacetimidato **52d** que no reaccionó, descomponiéndose al utilizar reflujo (Tabla 4.7, entradas 13-16).

Tabla 4.7: Síntesis de aminas alílicas por transposición de Overman.

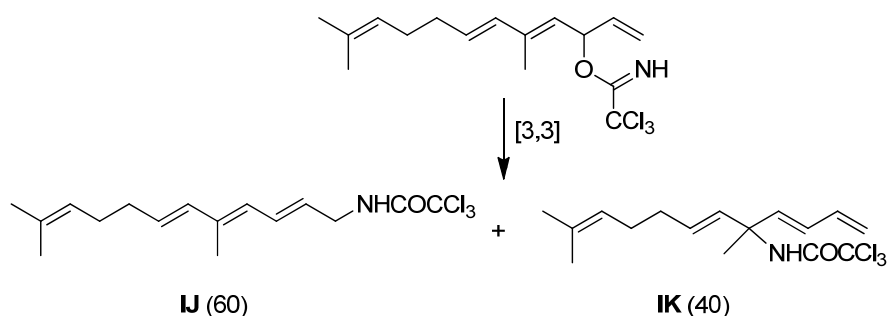


Entrada	Geometría vinil sulfóxido de partida	R ¹	R ²	Sustrato (estereoquímica carbono alílico)	Producto (rto global %)	rd
1	<i>E</i>	<i>n</i> -Bu	Et	50a (<i>R</i>)	55a (89%)	92:8
2				51a (<i>S</i>)	57a (90%)	96:4
3			Ph	50b (<i>R</i>)	55b (75%)	70:30
4				51b (<i>S</i>)	57b (92%)	100:0
5		Ph	Et	50c (<i>R</i>)	55c (83%)	100:0
6				51c (<i>S</i>)	57c (91%)	100:0
7			Ph	50d (<i>R</i>)	55d (51%)	100:0
8				51d (<i>S</i>)	57d (91%)	100:0
9	<i>Z</i>	<i>n</i> -Bu	Et	(\pm)-52a (<i>R</i>)	(\pm)-58a (86%)	50:50
10				(\pm)-53a (<i>S</i>)	(\pm)-56a (90%)	20:80
11			Ph	(\pm)-52b (<i>R</i>)	(\pm)-58b (85%)	0:100
12				(\pm)-53b (<i>S</i>)	(\pm)-56b (95%)	0:100
13		Ph	Et	(\pm)-52c (<i>R</i>)	(\pm)-57c (81%)	54:46
14				(\pm)-53c (<i>S</i>)	(\pm)-56c (55%)	0:100
15			Ph	(\pm)-52d (<i>R</i>)	n.r.	-
16				(\pm)-53d (<i>S</i>)	(\pm)-56d (81%)	5:95

Queda por tanto comprobada la generalidad del método, dado que es posible sintetizar de forma selectiva cualquier isómero deseado de una amina alílica **55-58**, eligiendo tanto la estereoquímica del centro alílico como la geometría del doble enlace, con la excepción de algún ejemplo puntual para el que se obtuvo peor resultado.

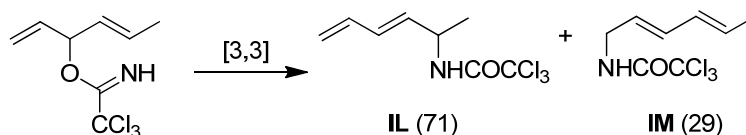
En este punto nos planteamos la posibilidad de considerar derivados que poseyeran un doble enlace en la posición alílica como sustituyente, es decir, estudiar sistemas bisalílicos. Este estudio constituye un verdadero reto, puesto que las previsiones iniciales no eran halagüeñas, ya que las pocas referencias bibliográficas existentes no eran positivas. Desde los inicios, el propio Overman,^{131b} en uno de sus ejemplos (Esquema 4.33) emplea sistemas bisalílicos con resultados negativos en términos de quimioselectividad de la transposición, obteniendo mezclas de tricloroacetamidas regioisoméricas **IJ:IK** en similares proporciones.

Esquema 4.33



Años después otros grupos¹⁷⁵ intentan la transposición de tricloroacetimidatos bisalílicos con similares resultados, empleando dos dobles enlaces con distinta sustitución, buscando una posible diferenciación. Si bien consiguen un producto mayoritario, el regiocontrol sigue siendo pésimo, con una relación 71:29 de tricloroacetamidas **IL:IM** (Esquema 4.34).

Esquema 4.34



El propio Overman, en una revisión¹⁷⁶ reciente de esta importante reacción expresaba que: “Si el tricloroacetimidato se encuentra próximo a dos dobles enlaces diferentes, se pueden formar dos dienil tricloroacetamidas regioisoméricas. En estos casos se observa muy baja regioselectividad (*sic*)”. La diferente naturaleza, tanto electrónica como estérica, de los dos dobles

¹³¹ (b) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901-2910.

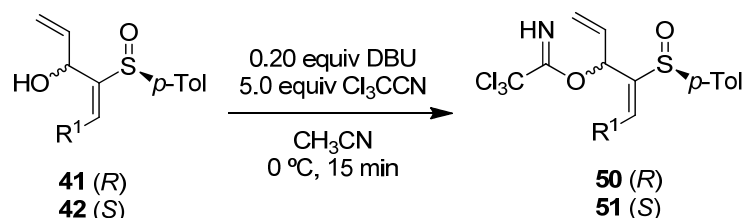
¹⁷⁵ (a) Birtwistle, D. H.; Brown, J. M.; Foxton, M. W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7309-7318. (b) Commerçon, A.; Ponsinet, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3871-3874.

¹⁷⁶ Overman, L. E.; Carpenter, N. E. en *Organic Reactions*; Overman, L. E., Ed.; Wiley: Hoboken, NJ, 2005; Vol. 66, pp 1-107.

enlaces susceptibles de participar en la transposición sigmatrópica nos llevaba a pensar en la posibilidad de conseguir el perseguido quimiocontrol de la reacción.

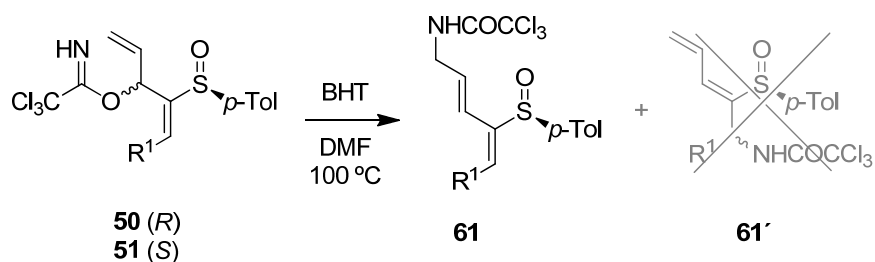
Por ello, decidimos preparar cuatro tricloracetimidatos bisalílicos con un doble enlace simple, sin mayor funcionalización, en la posición alílica, y con diferente sustitución en el doble enlace del vinil sulfóxido, alifática ($R^1 = n\text{-Bu}$, tabla 4.8, entradas 1 y 2), y aromática ($R^1 = \text{Ph}$, tabla 4.8, entradas 3 y 4), considerando los dos posibles diastereoisómeros *R* y *S*, pero limitándonos en principio a *E*-vinil sulfóxidos. Los resultados se resumen en la Tabla 4.8, obteniéndose de forma casi cuantitativa los acetimidatos, siendo fácilmente purificables por cromatografía en gel de sílice.

Tabla 4.8: Síntesis de *E*-sulfinil tricloroacetimidatos bisalílicos.



Entrada	R^1	Sustrato (estereoquímica carbono alílico)	Producto	rto %
1	<i>n</i> -Bu	41e (R)	50e	90%
2		42e (S)	51e	93%
3	Ph	41f (R)	50f	95%
4		42f (S)	51f	95%

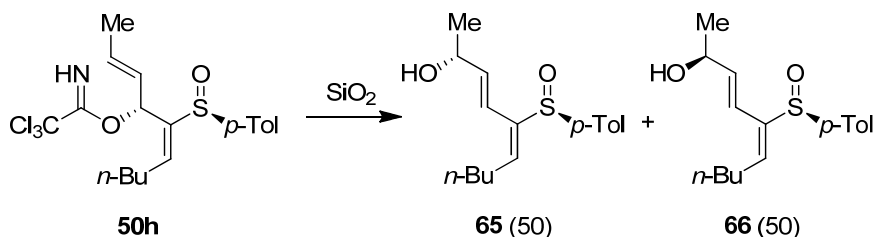
Utilizando las condiciones de reacción optimizadas se consiguió un total quimiocontrol del proceso sigmatrópico, obteniendo un único isómero teniendo lugar la reacción a través del nuevo doble enlace que se ha introducido como sustituyente, no reaccionando por el vinil sulfóxido. Independientemente de la sustitución, alifática (Tabla 4.9, entradas 1 y 2) o aromática (Tabla 4.9, entradas 3 y 4), en el vinil sulfóxido, e independientemente del diastereoisómero de partida, *R* (Tabla 4.9, entradas 1 y 3) o *S* (Tabla 4.9, entradas 2 y 4), se obtiene exclusivamente, y con rendimiento casi cuantitativo las correspondientes 4-sulfinil-2,4-dientricloroacetamidas **61**. Para los ejemplos utilizados, al transcurrir sobre un doble enlace terminal, se destruye el centro estereogénico de partida, obteniendo la misma acetamida final, **61e** o **61f**, independientemente del diastereoisómero de partida.

Tabla 4.9: Síntesis de aminodienos por transposición de Overman.


Entrada	R ¹	Sustrato (estereoquímica carbono alílico)	Producto (rto %)	61:61'
1	n-Bu	50e (R)	61e (91%)	100:0
2		51e (S)	61e (99%)	100:0
3	Ph	50f (R)	61f (92%)	100:0
4		51f (S)	61f (98%)	100:0

Puesto que en estos ejemplos se destruía un centro estereogénico en la transposición, se preparó una serie de tricloroacetimidatos más complejos, con sustitución en el doble enlace, extendiendo esta nueva reactividad a Z-vinil sulfóxidos. Al preparar estos nuevos tricloroacetimidatos, según el procedimiento general, si bien en el crudo de reacción se observaba el producto deseado, a diferencia de los ejemplos iniciales, no eran estables en la purificación en gel de sílice, produciéndose una sustitución alílica intermolecular regioselectiva, para dar los dienil alcoholes relacionados con nulo stereocontrol. Postulamos como fuente de agua para la sustitución alílica la propia sílice, puesto que si la purificación se lleva a cabo con sílice desactivada (5% Et₃N) se reducía la proporción del producto de sustitución alílica intermolecular (Esquema 4.35).

Esquema 4.35

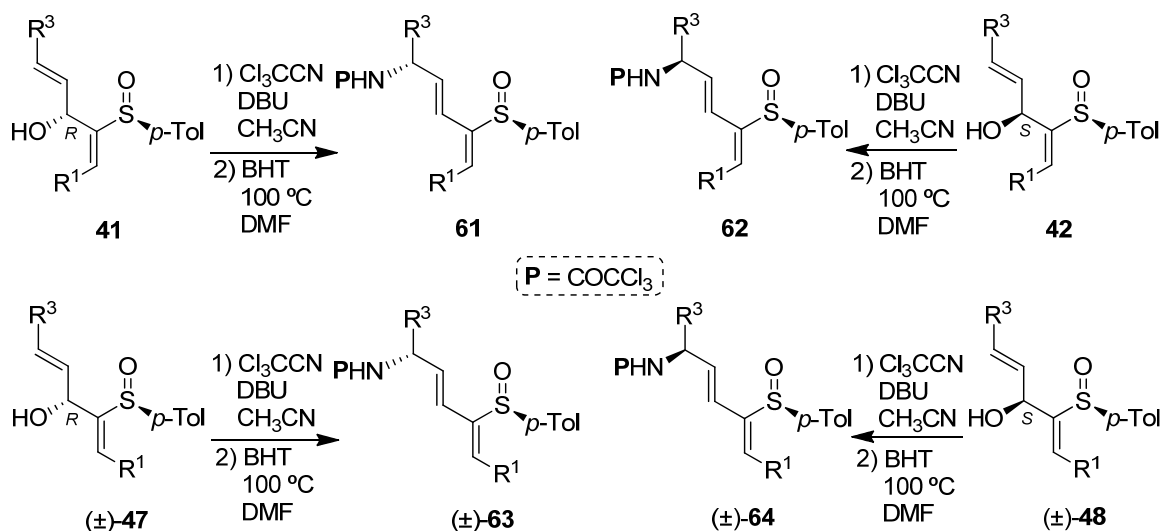


Para evitar este inconveniente decidimos probar el reordenamiento de Overman directamente sobre el crudo de reacción. De esta forma, llevando a cabo la protección del alcohol bisalílico como tricloroacetimidato y la transposición de Overman de forma consecutiva, se obtuvieron las 4-sulfinil-2,4-dienil tricloroacetamidas **61-64**, con un nuevo centro estereogénico en el carbono alílico contiguo al nitrógeno, de forma totalmente estereoselectiva.

Para los *E*-vinil sulfóxidos, tanto con sustitución alifática ($R^1 = n\text{-Bu}$, tabla 4.10, entradas 1-4) como aromática ($R^1 = \text{Ph}$, tabla 4.10, entradas 5-6), se prepararon derivados con sustitución en el doble enlace que participa en el reordenamiento, de naturaleza alifática ($R^3 = \text{Me}$, tabla 4.10, entradas 3-4) y aromática ($R^1 = \text{Ph}$, tabla 4.10, entradas 1-2, 5-6), estudiando ambos diastereoisómeros de partida, *R* y *S*, en el carbono alílico. En todos los casos se obtuvo un único producto ópticamente puro con excelentes rendimientos globales de las dos etapas, siendo las acetamidas **61g-i** los productos de reacción de los alcoholes **41g-i** de configuración *R*, mientras que las acetamidas **62g-i** son los productos de reacción de los alcoholes **42g-i** de configuración *S*.

Igualmente, para los *Z*-vinil sulfóxidos se utilizaron los dos diastereoisómeros, *R* y *S*, con sustitución alifática tanto en el vinil sulfóxido ($R^1 = n\text{-Bu}$) como en el doble enlace ($R^3 = \text{Me}$), obteniendo en ambos casos excelentes rendimientos, dando lugar cada uno a una tricloroacetamida, (\pm)-**63h** y (\pm)-**64h** diastereoméricas entre sí (Tabla 4.10, entradas 7 y 8).

Tabla 4.10: Síntesis de aminodienos por transposición de Overman.



Entrada	Geometría vinil sulfóxido de partida	R ¹	R ³	Sustrato (estereoquímica carbono alílico)	Producto (rto %)	rd
1	<i>E</i>	<i>n</i> -Bu	Ph	41g (<i>R</i>)	61g (92%)	100:0
2				42g (<i>S</i>)	62g (95%)	100:0
3			Me	41h (<i>R</i>)	61h (97%)	100:0
4				42h (<i>S</i>)	62h (80%)	100:0
5		Ph	Ph	41i (<i>R</i>)	61i (80%)	100:0
6				42i (<i>S</i>)	62i (90%)	100:0
7	<i>Z</i>	<i>n</i> -Bu	Me	(±)- 47h (<i>R</i>)	(±)- 63h (88%)	100:0
8				(±)- 48h (<i>S</i>)	(±)- 64h (95%)	100:0

Hay que indicar que en estos casos, la geometría final del nuevo doble enlace es siempre *E*, corroborando los ejemplos de la bibliografía, ya que, salvo raras excepciones, independientemente de la geometría del doble enlace de partida y de la estereoquímica del carbono alílico, caso de existir, en la transposición de Overman se genera de forma exclusiva

productos de geometría *E*. De ahí que nuestros ejemplos iniciales, donde se puede controlar la geometría del doble enlace final, sean de gran importancia.

4.6. CORRELACIÓN DE PRODUCTOS Y ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL.

Para ayudarnos a dilucidar y confirmar la estereoquímica de los diferentes productos obtenidos, así como relacionarlos entre sí, se realizaron una serie de experimentos sencillos, basados en oxidaciones del sulfóxido a su correspondiente sulfona (Esquema 4.36).

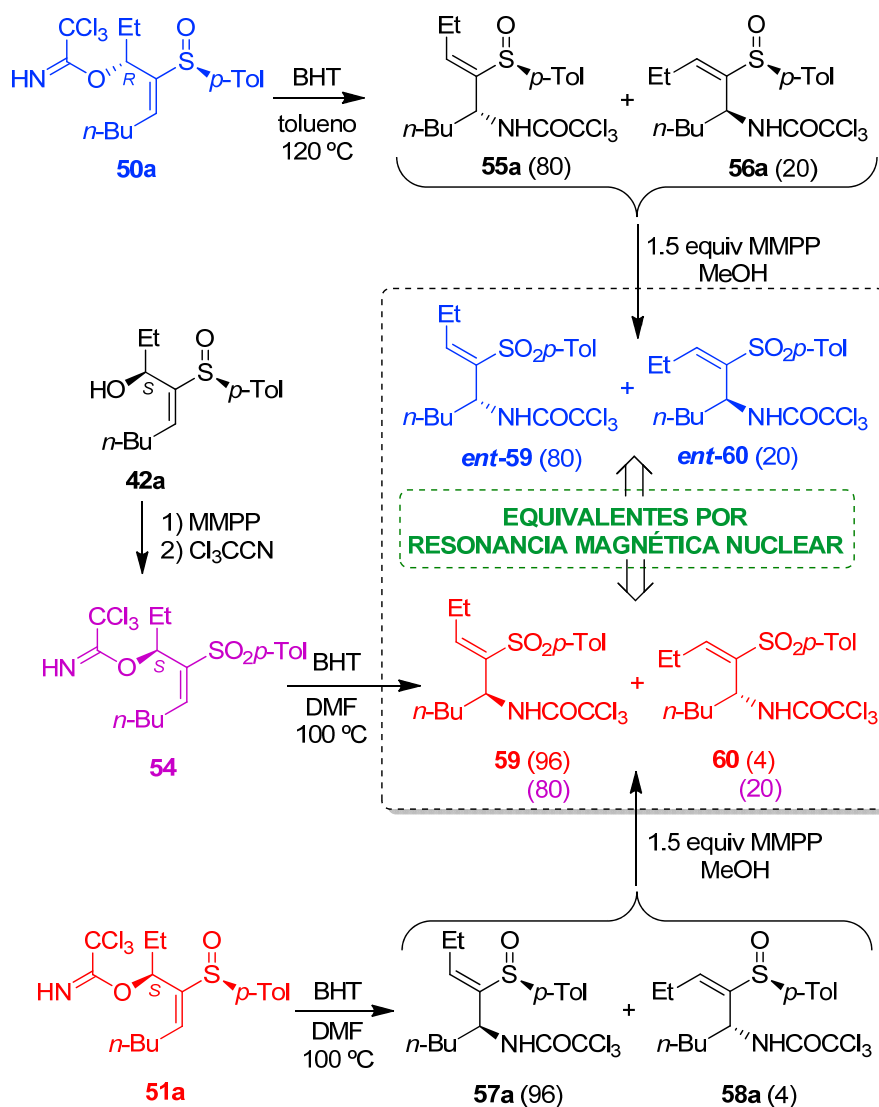
Por una parte, la mezcla 96:4 de tricloroacetamidas **57a:58a** obtenidas como producto de transposición de **51a**, se oxidó con MMPP,¹⁷⁷ para obtener una mezcla 96:4 de las correspondientes vinil sulfonas diastereoméricas **59:60**. Esta mezcla de vinil sulfonas la habíamos obtenido también, en una relación 80:20 a partir del tricloroacetimidato **54** que habíamos sintetizado por oxidación del sulfóxido **42a** y reacción con tricloroacetoniitrilo. De esta forma queda demostrado que el sulfóxido juega un papel crucial en la diastereoselectividad de la transposición, puesto que la transposición partiendo de la sulfona **54** genera una mezcla menos diastereoselectiva que si partimos del sulfóxido análogo **51a**.

De forma paralela, a partir de **50a**, en el proceso de optimización del proceso, se había conseguido una mezcla 80:20 de tricloroacetamidas **55a:56a** que aprovechamos para oxidar a sus respectivas sulfonas **ent-59:ent-60**. Éstas resultaron ser idénticas por resonancia magnética nuclear a las obtenidas a partir de **51a** o **54**, lo cual indicaba claramente que se trataba de los enantiómeros correspondientes.

Estos experimentos ayudan a confirmar que los productos mayoritarios que se consiguen a partir de los tricloroacetimidatos diastereoméricos **50a** (*R*) y **51a** (*S*), esto es las tricloroacetamidas **55a** y **57a** respectivamente, poseen la misma geometría en el doble enlace, y sólo difieren en la configuración del centro estereogénico alílico, ya que al oxidar el sulfóxido a la sulfona, y eliminar de esta forma el otro centro estereogénico, que es idéntico en ambos productos, se obtienen los dos posibles enantiómeros.

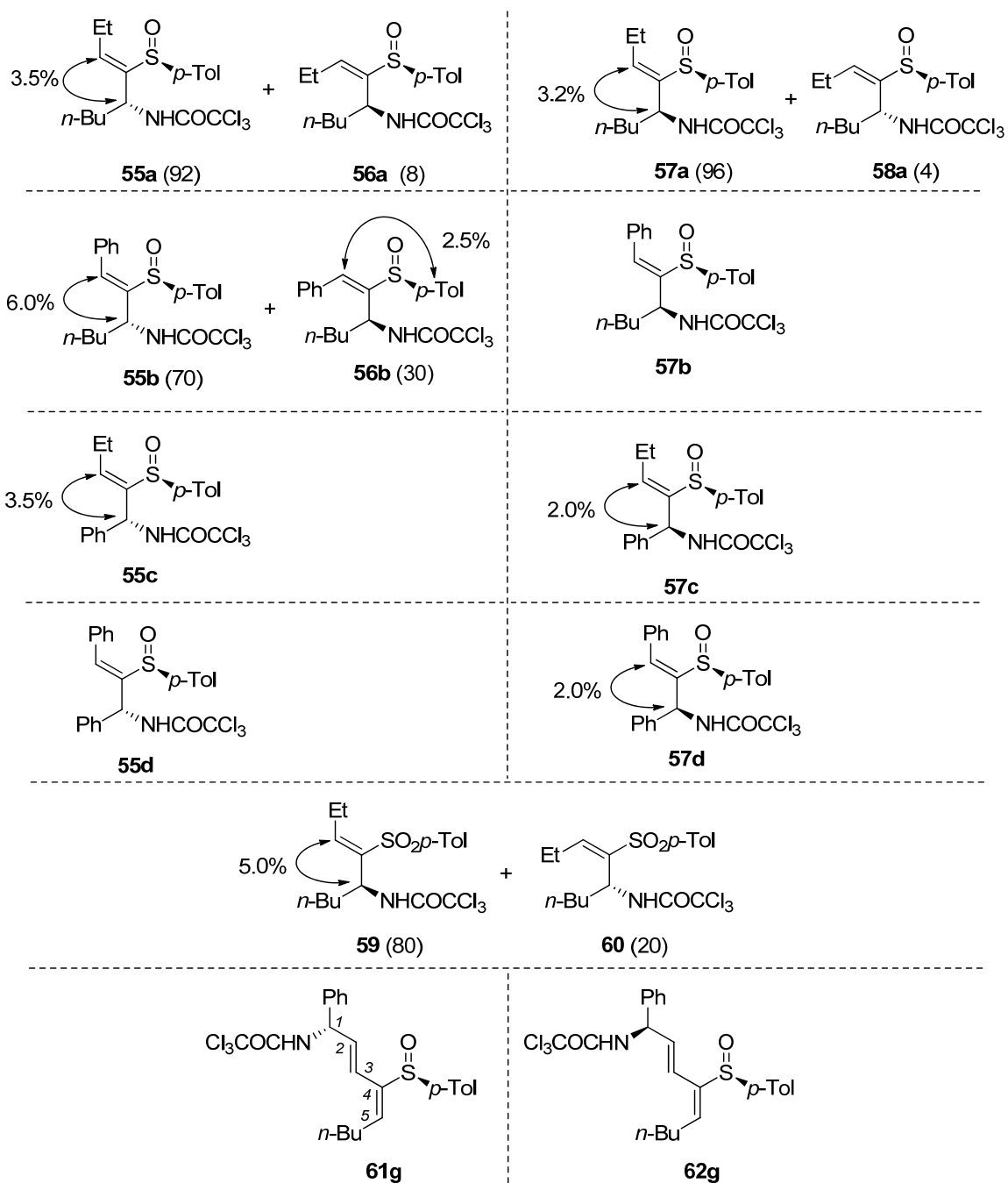
¹⁷⁷ Para un mayor detalle de las reacciones llevadas a cabo ver la parte experimental de este capítulo.

Esquema 4.36



La estructura de los compuestos se estableció fundamentalmente por los datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C , siendo necesarios experimentos bidimensionales para la asignación estructural. A continuación (Tabla 4.11) se muestran los desplazamientos químicos y las multiplicidades de los protones más característicos de las tricloroacetamidas sintetizadas en este capítulo, tanto de geometría *Z* como *E* y con distinta configuración en el centro estereogénico que se genera. También se ofrecen datos de las sulfonil tricloroacetamidas **59** y **60**, así como dos ejemplos de las dienil tricloroacetamidas sintetizadas en la segunda parte **61g** y **62g**.

Tabla 4.11: Asignación estructural de tricloroacetamidas alílicas.



Entrada	Producto	H _{alílico}	H _{vinílico}	NH
1	55a	4.66 (q, 7.9)	6.27 (dd, 8.9, 6.5)	7.99 (d, 8.3)
2	56a	5.12 (ddd, 9.2, 6.1, 0.7)	6.04 (t, 8.0)	8.03 (d, 8.0)
3	55b	4.82 (q, 7.9)	-	8.20 (d, 8.3)
4	56b	5.48 (ddt, 9.3, 5.8, 0.6)	7.02 (s)	8.08 (d, 8.9)
5	55c	5.99 (d, 8.0)	6.31 (dd, 8.6, 6.6)	8.66 (d, 7.8)
6	55d	6.18 (dd, 7.9, 0.4)	7.27 (s)	8.50 (d, 7.8)
7	57a	4.70 (q, 8.6)	6.17 (ddd, 8.7, 6.7, 0.7)	7.99 (d, 8.6)
8	58a	5.07 (q, 8.5)	6.52 (t, 7.6)	8.49 (d, 8.6)
9	57b	4.93 (ddt, 8.9, 6.4, 0.7)	-	8.22 (d, 8.9)
10	57c	5.46 (d, 5.6)	5.83 (ddt, 8.4, 7.5, 1.4)	8.96 (d, 5.4)
11	57d	5.72 (dd, 6.1, 1.3)	6.89 (d, 5)	9.10 (d, 6.0)
12	59	4.65 (q, 7.8)	6.24 (t, 7.8)	7.85 (d, 9.0)
13	60	5.04 (q, 7.9),	6.89 (t, 7.6)	7.92 (d, 9.3)
14	61g	5.49 (t, 7.5)	6.08 (dd, 16.1, 6.1, H-2)	6.84 (d, 7.9)
15	62g	5.48 (t, 6.3)	6.09 (dd, 16.1, 5.8, H-2)	6.80 (d, 8.0)

[†]Para cada ¹H se indica δ (ppm) [multiplicidad, J (Hz)].

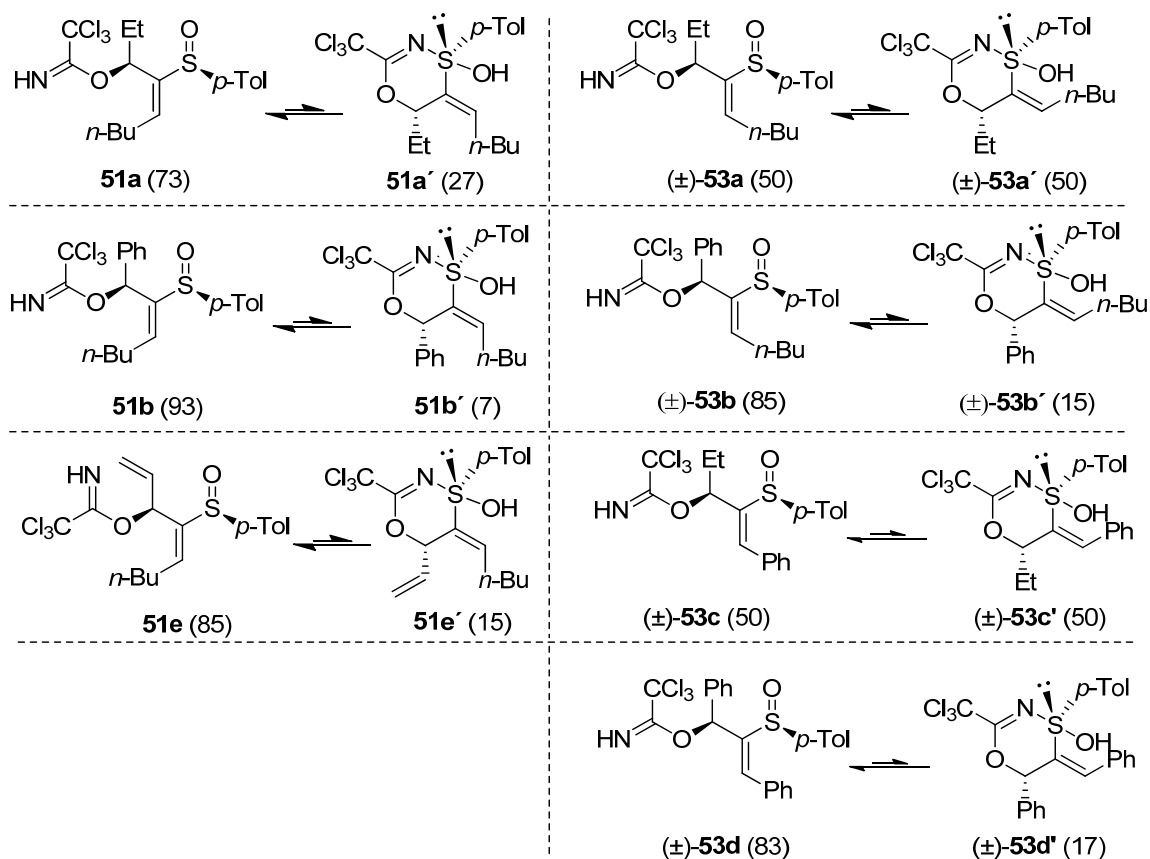
Para completar esta asignación estructural nos ayudamos de experimentos NOESY-1D para determinar la geometría del doble enlace. Se observa un claro efecto nOe entre el protón vinílico y el alílico con valores de entre 2.0% y 6.0%, para las tricloroacetamidas alílicas de configuración *Z* **55** y **57**. Para las tricloroacetamidas **56** y **58** de configuración *E* no se observa nOe alguno. Asimismo para la mezcla de sulfonil tricloroacetamidas, se observa un claro nOe de 5.0% para la de geometría *Z*, **59**, mientras que para la de configuración *E*, **60** no existe.

Por la peculiaridad del sulfurano propuesto en la síntesis de algunos tricloroacetimidatos, cuestión a la que ya se hizo referencia, se incluye aquí un pequeño estudio de la asignación estructural para los ejemplos donde se encontró la mezcla tricloroacetimidato:sulfurano. La

estructura de los compuestos se estableció fundamentalmente por los datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C , siendo necesarios experimentos bidimensionales para la asignación estructural.

Se observa claramente un patrón de sustitución propio para los sulfuranos, así como una variación constante con respecto al tricloroacetimidato correspondiente. Para la señal del NH o SOH existe una variación clara, situándose entre 8.29-8.49 para el NH del tricloroacetimidato y entre 9.57-9.91 para el SOH del sulfurano, constituyendo ésta una señal muy atípica. En cuanto a las señales del anillo aromático de *p*-Tol existe un acercamiento de las señales típicas (dos dobletes de integral 2 H cada uno) para el sulfurano con respecto al tricloroacetimidato, lo cual suele indicar un cambio en el estado de oxidación del azufre. Para el protón unido al carbono que soporta el Nitrógeno ($\text{H}_{\text{alílico}}$) se produce un claro apantallamiento para el sulfurano con respecto al tricloroacetimidato. Por el contrario para el protón vinílico se produce un claro desapantallamiento para el sulfurano con respecto al tricloroacetimidato.

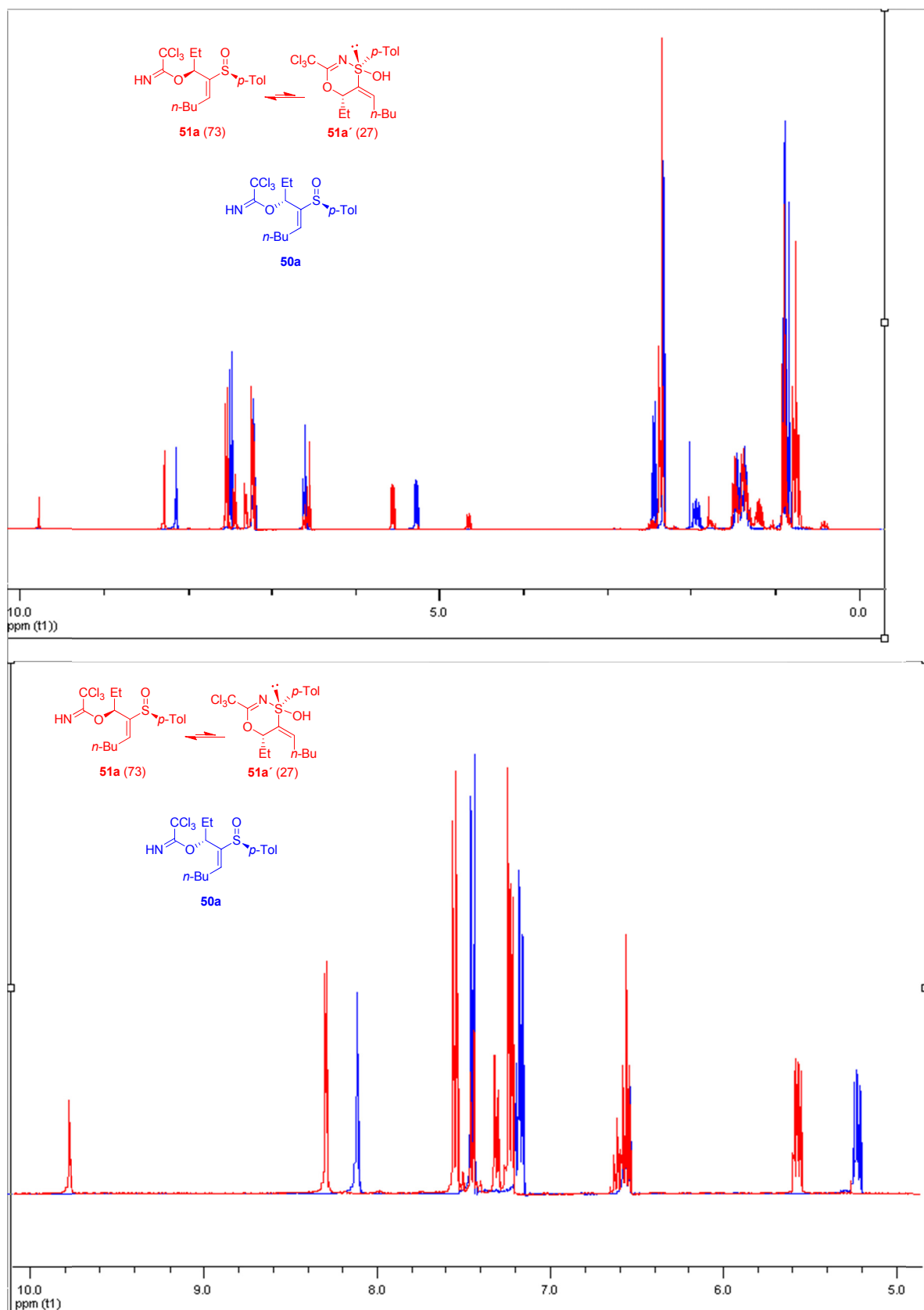
Tabla 4.12: Asignación estructural de sulfuranos en equilibrio con tricloroacetimidatos.



Entrada	Producto	H _{alílico}	H _{vinílico}	<i>p</i> -Tol	NH / SOH
1	51a	5.57 (dd, 9.1, 5.4)	6.56 (t, 7.7)	7.23 (d, 7.9), 7.55 (d, 8.1)	8.29 (s)
2	51a'	4.66 (dd, 11.0, 2.3)	6.61 (t, 7.7)	7.31 (d, 8.4), 7.45 (d, 8.1)	9.78 (s)
3	51b	6.75-6.77 (m)	6.76 (t, 3.8)	7.33 (d, 8.2)	8.38 (s)
4	51b'	6.75 (d, 3.9)	6.83 (t, 7.5)	7.42 (d, 8.2)	9.98 (s)
5	51e	6.12 (d, 5.3)	6.64 (t, 7.7)	7.22 (d, 8.2), 7.52 (d, 8.1)	8.36 (s)
6	51e'	5.34 (s ap)	6.69 (t, 7.6)	7.30 (d, 8.2), 7.45 (d, 8.1)	9.91 (s)
7	53a	5.75 (dd, 7.8, 4.0)	6.35 (t, 6.3)	7.43 (d, 7.9), 7.27 (d, 8.0)	8.40 (s)
8	53a'	4.78 (dd, 9.8, 2.5)	6.41 (t, 6.6)	7.31 (d, 8.0), 7.42 (d, 7.8)	9.57 (s)
9	53b	6.72 (s)	6.44 (ddd, 9.1, 6.4, 0.6)	6.92 (d, 7.1), 7.25 (d, 8.3)	8.41 (s)
10	53b'	5.97 (s)	6.73 (t, 6.4)	6.92 (d, 7.1), 7.25 (d, 8.3)	9.65 (s)
11	53c	5.97 (dd, 8.2, 3.7)	-	-	8.49 (s).
12	53c'	4.99 (dd, 9.8, 2.2)	-	-	9.73 (s).
13	53d	6.89 (s)	-	-	8.46 (s)
14	53d'	6.15 (s)	7.74 (s)	-	9.74 (s)

[†]Para cada ¹H se indica δ (ppm) [multiplicidad, *J* (Hz)].

En la Figura 4.1 se presenta, a modo de ejemplo, los espectros de ¹H RMN del tricloroacetimidato **51a** (*S*) en equilibrio con el sulfurano **51a'**, junto con el espectro de ¹H RMN del tricloroacetimidato **50a** (*R*), para el que no se forma sulfurano alguno.

Figura 4.1: Espectros de ^1H RMN de los tricloroacetimidatos **51a** (S) y **50a** (R).

4.7. RACIONALIZACIÓN DE LA ESTEREOQUÍMICA OBSERVADA.

Para explicar los resultados estereoquímicos observados en nuestras reacciones, nos centraremos en los sustratos alílicos con sustitución sencilla, ya que para los bisalílicos asumiremos el curso de reacción típico de la transposición de Overman con transferencia de quiralidad completa, ampliamente documentado en la bibliografía, ejerciendo el sulfóxido un papel de quimioselector potente, pero sin influir en el estado de transición de la transposición.

En cuanto a los sustratos no bisalílicos, considerando los resultados que aparecen resumidos en la Tabla 4.7, se explicará la estereoquímica observada asumiendo un curso de reacción que discurre a través de un mecanismo pericíclico representado por confórmeros de seis miembros de tipo silla, generalmente aceptado en la amplia bibliografía existente. Para facilitar el estudio se compararán los sustratos que podrían conducir a los mismos productos, a través de intermedios similares, y por consiguiente, mediante el estudio de confórmeros relacionados. De esta forma, en primer lugar, en el Esquema 4.37 se explicará la obtención de **57** a partir de **51** (*reinforcing*)⁸⁶ y la síntesis de **58** a partir de **52**. Seguidamente, en el Esquema 4.38 se expondrá un razonamiento análogo para la obtención de **55** a partir de **50** (*non-reinforcing*) y la síntesis de **56** a partir de **53**.

Centrándonos en el Esquema 4.37, para el isómero **51**, considerando el vinil sulfóxido como un plano en el que se disponen los enlaces C=C y S=O con una configuración *S*-cis,⁸² existen dos posibles confórmeros, **XXVII** y **XXVIII**, dependiendo de la cara del plano por la que se aproxime el grupo NH, cara *Si* o cara *Re*,¹⁷⁸ respectivamente. Mientras que el confórmero **XXVIII** presenta una interacción no-enlazante de naturaleza repulsiva 1,3-diaxial entre R¹ y R², además de poseer el grupo *p*-tolilo sobre el centro de reacción en forma de silla, lo cual debe contribuir estéricamente de forma negativa; el confórmero **XXVII** no presenta ninguna interacción desfavorecedora, disponiendo el grupo *p*-tolilo alejado del centro reactivo, debiendo ser más estable, y conduciendo a la formación de **57**, producto mayoritario o único que se observa. Para el isómero complementario **52**, igualmente existen dos posibles confórmeros, **XXIX** y **XXX**. El confórmero **XXIX**, que conduciría a **57**, dispone el grupo voluminoso *p*-tolilo sobre el centro reactivo, que además, al estar R² en posición pseudoecuatorial debe ser estéricamente muy

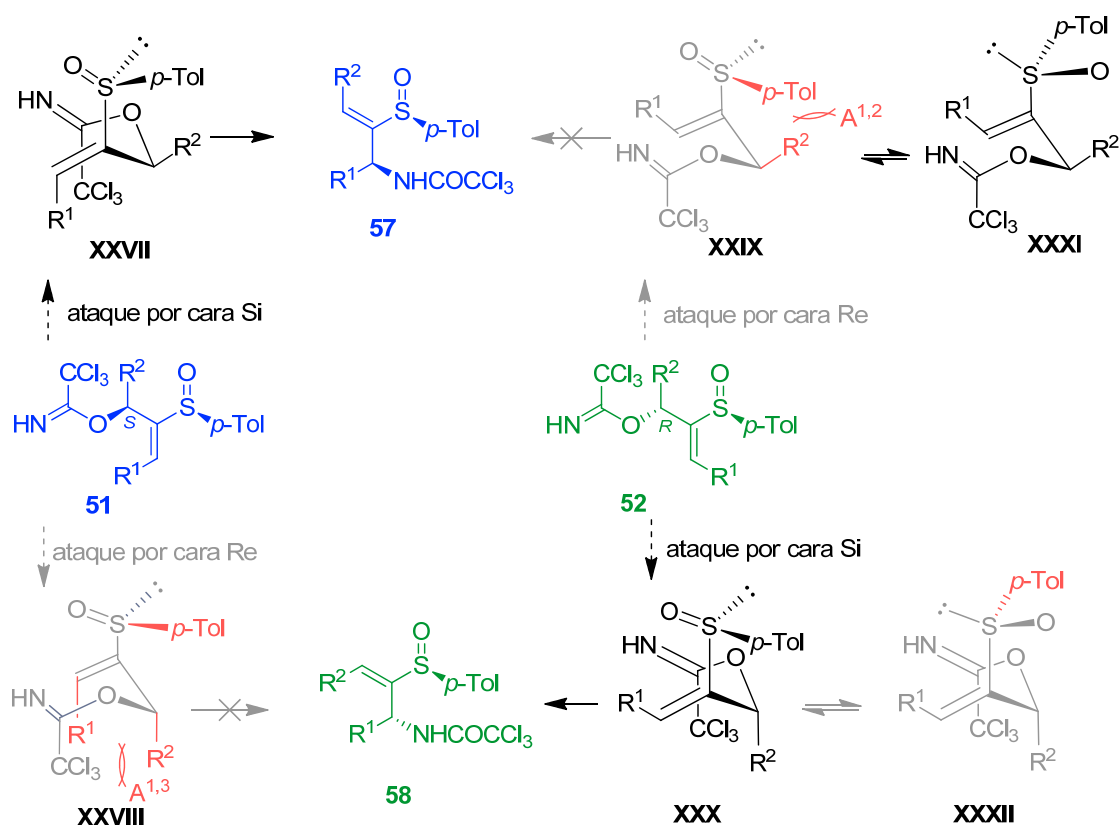
⁸⁶ Nomenclatura utilizada para indicar la cooperación o no de varios elementos estereogénicos dentro de una misma molécula en la estereodiferenciación de un proceso, en analogía a la terminología *matched* y *mismatched*, cuando dichos elementos estereogénicos están presentes en diferentes moléculas y contribuyen a la posible estereodiferenciación. Ver nota 27 del artículo: Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322-4343.

⁸² Para un estudio computacional sobre estabilidad conformacional de vinil sulfóxidos, donde se estudian ejemplos tanto de geometría *Z* como *E*, ver: Tietze, L. F.; Schuffenhauer, A.; Schreiner, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7952-7958.

¹⁷⁸ Nomenclatura utilizada siguiendo las reglas que Cahn, Ingold y Prelog establecieron para nombrar centros, y en este caso caras proquirales susceptibles de transformarse en centros estereogénicos por ataque de un nucleófilo, normalmente aplicadas en el ataque a compuestos carbonílicos. Ver: (a) Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385-415. (b) Prelog, V.; Helmchen, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 567-583.

desfavorable. Por el contrario, el conformero **XXX** no muestra ninguna repulsión estérica, debiendo ser más estable, conduciendo a **58**, producto mayoritario o exclusivo experimentalmente. Es importante hacer notar que para *Z* vinil sulfóxidos con sustitución alifática en la posición alílica (R^2 = Et, **52a** y **52c**), debido al moderado volumen estérico, puede entrar en juego el conformero **XXXI**, que dispone el par de electrones libre del azufre eclipsado con el doble enlace C=C, con configuración *S*-cis, alejando el *p*-tolilo del centro reactivo y evitando la interacción $A^{1,2}$ de su conformero en equilibrio **XXIX**. Esto debe hacer que el camino de reacción de **52a** y **52c** discurra por **XXX** y **XXXI**, con menor stereocontrol, para obtener una mezcla de **57:58**, con moderado o nulo stereocontrol.

Esquema 4.37



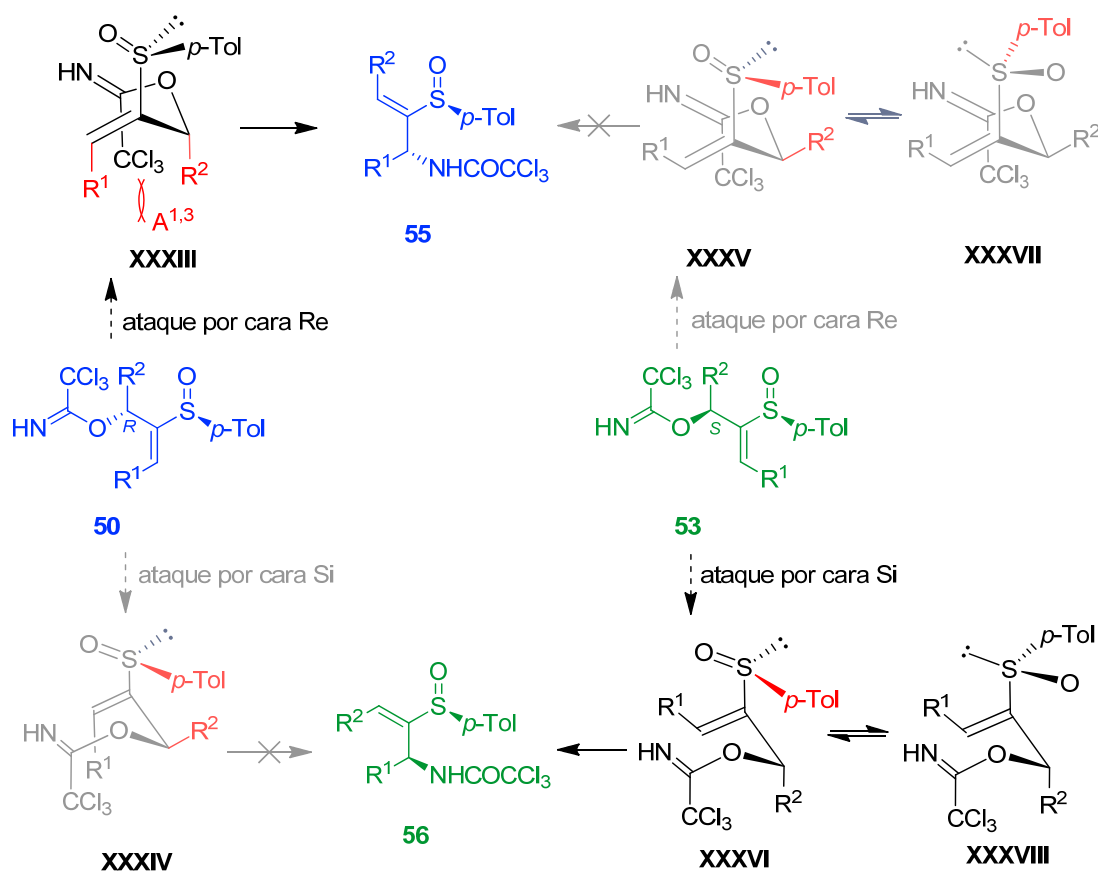
En cuanto a los casos *non-reinforcing*, que aparecen en el Esquema 4.38, la diferenciación de conformeros según su estabilidad es más difícil, reforzando la idea de un caso *non-reinforcing*, lo cual se traduce, experimentalmente bien en menor rendimiento o bien en menor diastereoselectividad, debido a una peor diferenciación de los dos posibles caminos de reacción.

Para el isómero **50**, se pueden considerar dos conformeros, **XXXIII** y **XXXIV**. Mientras que el conformero **XXXIII**, presenta interacciones estéricas de tipo 1,3-diaxiales con el grupo *p*-tolilo alejado de la silla, en el conformero **XXXIV** el grupo *p*-tolilo se dispone sobre el centro reactivo. Al obtener experimentalmente **55** como producto mayoritario debe transcurrir a través del conformero

XXXIII, indicando que la posición alejada del *p*-tolilo con respecto al centro reactivo actúa claramente favoreciendo dicho conformero, si bien la disminución del rendimiento y de la diastereoselectividad en algún caso indican la difícil distinción entre ambos caminos de reacción.

Para el isómero **53**, dos posibles conformeros, **XXXV** y **XXXVI**, son posibles. De nuevo la distinción entre ambos no es sencilla, ya que para **XXXVI** el grupo *p*-tolilo se dispone sobre la silla. Sin embargo, **XXXV**, a pesar de situar el *p*-tolilo alejado del centro reactivo, se encuentra en posición cercana a R^2 pseudoecuatorial. Es importante hacer notar de nuevo que para sustitución alifática en la posición alílica ($R^2 = \text{Et}$, **53a** y **53c**) pueden entrar en juego los conformeros **XXXVII** y **XXXVIII**, que disponen el par de electrones libre del azufre eclipsado con el doble enlace C=C, con configuración *S*-cis. **XXXVIII** debe ser especialmente estable, ya que elude todas las interacciones desfavorables anteriores, conduciendo a **56**, producto único o mayoritario experimentalmente.

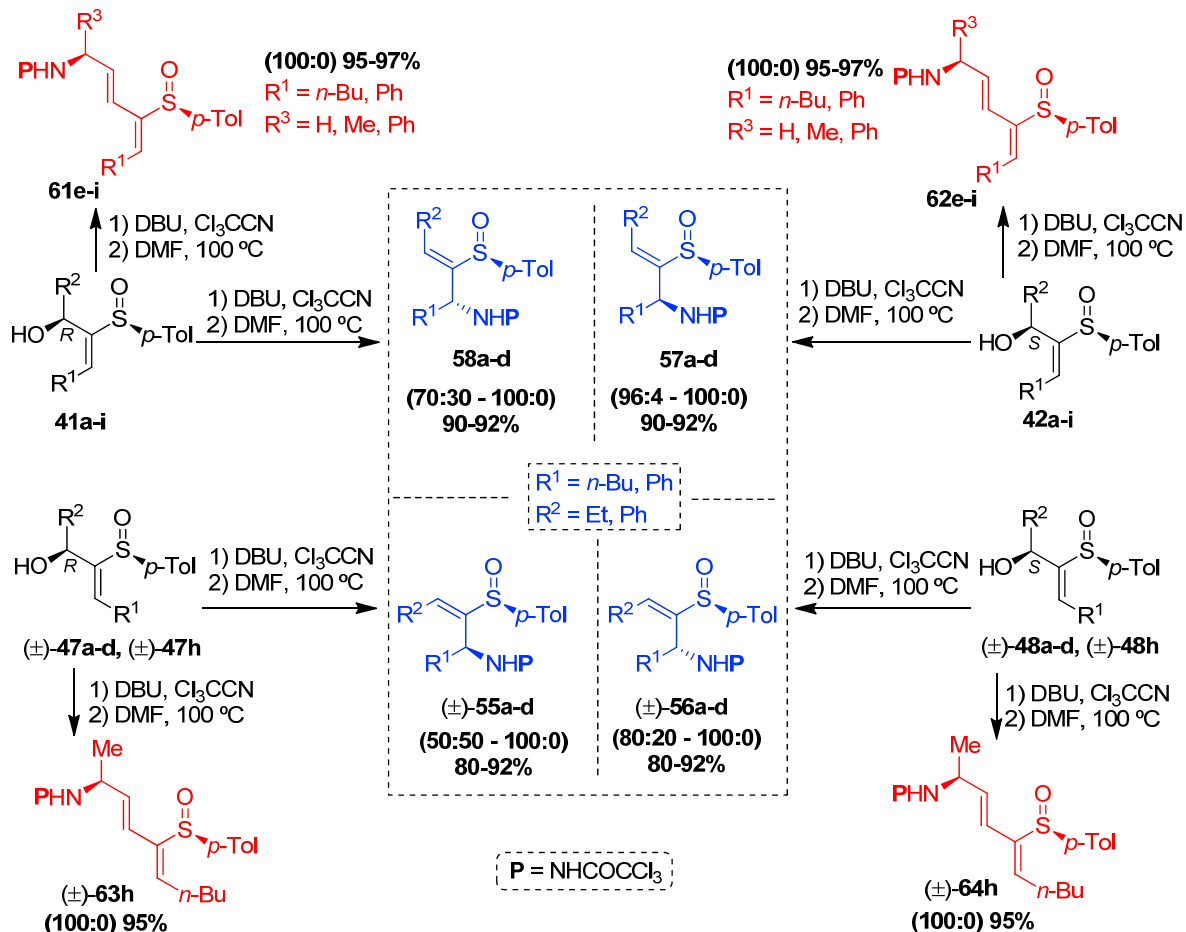
Esquema 4.38



4.8. CONCLUSIONES.

En este capítulo se ha estudiado la transposición de Overman de α -hidroxi vinil sulfóxidos, para dar sulfinil tricloroacetamidas alílicas. Por una parte, para los derivados más simples, con sustitución alifática y aromática, tanto en la posición vinílica como alílica (**41a-d**, **42a-d**, **47a-d** y **48a-d**) se ha conseguido un método totalmente estereoselectivo, pudiendo controlar tanto la estereoquímica del nuevo centro alílico que se genera (con transferencia de quiralidad completa), como la configuración del nuevo doble enlace que se genera. Este punto es especialmente notable, ya que hasta ahora todos los ejemplos recogidos en la bibliografía estaban limitados a la obtención de acetamidas alílicas de configuración *E*. Sin embargo, con nuestro método, eligiendo el alcohol alílico de partida apropiado se puede obtener cualquier amina alílica (**55a-d**, **56a-d**, **57a-d** o **58a-d**) que se desee, de configuración *E* o *Z* en el doble enlace y de configuración *R* o *S* en el carbono alílico (Esquema 4.39). Es importante hacer notar la preservación de la unidad de vinil sulfóxido estereodefinido como funcionalidad para una posible posterior reactividad, así como su fácil conversión a la sulfona correspondiente.

Esquema 4.39



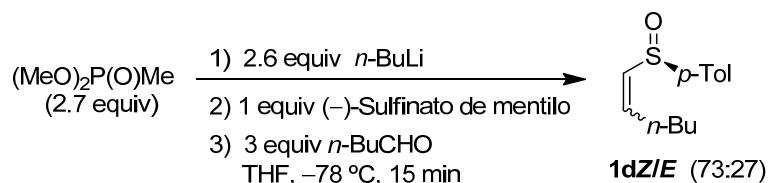
Por otra parte, para los derivados bisalílicos, en contra de los antecedentes bibliográficos, donde no era posible conseguir quimiocontrol sobre ambos dobles enlaces, obteniéndose mezclas isoméricas de tricloroacetamidas, hemos desarrollado un método donde el grupo sulfinilo actúa como potente quimiocontrolador. De esta forma es posible obtener las sulfinil dienil aminas (**61-64**) con total quimio- y estereocontrol.

4.9. PARTE EXPERIMENTAL.

4.9.1. SÍNTESIS DE VINIL SULFÓXIDOS.

Los vinil sulfóxidos **1d-e**, se prepararon según procedimientos ya publicados en la bibliografía, estando descrito el procedimiento general de su síntesis en el capítulo 2, apartado 2.10.2.1. de esta tesis doctoral.

4.9.1.1. Síntesis de (1*Z*,*R*_S)-1-(*p*-Tolilsulfinil)-1-hexeno, **1dZ**, y (1*E*,*R*_S)-1-(*p*-Tolilsulfinil)-1-hexeno, **1dE**.¹⁷⁹

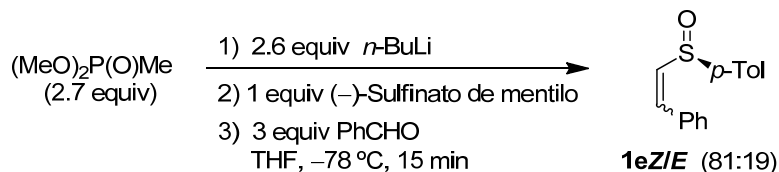


A partir de metil fosfonato de dimetilo (7.02 mL, 63.63 mmol, 3.0 equiv), *n*-BuLi (38.4 mL, 1.6 M, 61.51 mmol, 2.9 equiv), (–)-sulfinato de mentilo (6.25 g, 21.21 mmol, 1.0 equiv) y de pentanal (6.77 mL, 63.63 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general se obtuvo la mezcla 73:27 de los correspondientes sulfinil dienos **1dZ** y **1dE**. La purificación cromatográfica (10-60% EtOAc-hexano) condujo a (4.50 g, 95%) de la mezcla de los dos isómeros *Z* y *E*, como aceite incoloro.

Datos de **1dZ**: *R*_f 0.16 (30% EtOAc-hexano). ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.93 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₃ *n*-Bu), 1.10-1.70 (m, 4 H, CH₂ *n*-Bu), 2.40 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.30-2.90 (m, 2 H, H-3), 5.95-6.40 (m, 2 H, H-1 y H-2), 7.27 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol), 7.46 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol).

Datos de **1dE**: *R*_f 0.20 (30% EtOAc-hexano). ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.89 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₃ *n*-Bu), 1.27-1.51 (m, 4 H, CH₂ *n*-Bu), 2.16-2.27 (m, 2 H, H-3), 2.39 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 6.21 (dtd, 1 H, *J* = 15.2, 6.8 Hz, H-2), 6.59 (dt, 1 H, *J* = 15.2, 6.8 Hz, H-1), 7.30 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol), 7.50 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol).

4.9.1.2. Síntesis de (1*Z*,*R*_S)-1-Fenil-1-(*p*-tolilsulfinil)-eteno, **1eZ**, y (1*E*,*R*_S)-1-Fenil-1-(*p*-tolilsulfinil)-1-eteno, **1eE**.¹⁷⁹



A partir de metil fosfonato de dimetilo (6.83 mL, 61.89 mmol, 3.0 equiv), *n*-BuLi (37.4 mL, 1.6 M, 61.89 mmol, 2.9 equiv), (–)-sulfinato de mentilo (6.08 g, 20.63 mmol, 1.0 equiv) y de benzaldehído (6.29 mL, 61.89 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general se obtuvo la

¹⁷⁹ Kosugi, H.; Kitaoka, M.; Tagani, K.; Takahasi, A.; Uda, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1078-1082.

mezcla 81:19 de los correspondientes sulfinil dienos **1eZ** y **1eE**. La purificación cromatográfica (10-60% EtOAc-hexano) condujo a (4.60 g, 92%) de la mezcla de los dos isómeros *Z* y *E*, como aceite incoloro.

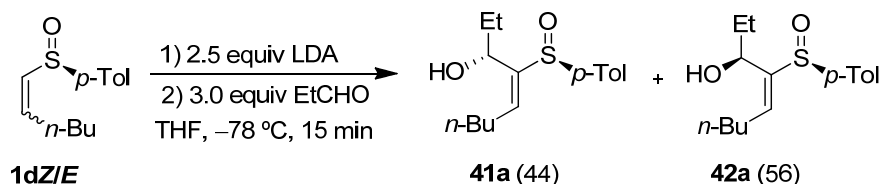
Datos de **1eZ**: R_f 0.25 (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.41 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 6.43 (d, 1 H, J = 10.6 Hz, H-1), 7.09 (d, 1 H, J = 10.6 Hz, H-2), 7.32 (d, 2 H, J = 8.6 Hz, *p*-Tol), 7.39-7.60 (m, 7 H, Ar).

Datos de **1eE**: R_f 0.30 (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.38 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 6.79 (d, 1 H, J = 15.5 Hz, H-1), 7.25-7.44 (m, 5 H, Ph), 7.30 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*-Tol), 7.33 (d, 1 H, J = 15.5 Hz, H-2), 7.54 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*-Tol).

4.9.2. SÍNTESIS DE *E* HIDROXI VINIL SULFÓXIDOS.

Los *E* hidroxi vinil sulfóxidos **41a-h** y **42a-h**, se prepararon según el procedimiento ya publicado en la bibliografía. El procedimiento general de su síntesis se describe en el capítulo 2, apartado 2.10.3.1. de esta tesis doctoral.

4.9.2.1. Síntesis de (+)-(1*R*,2*E*,*S_S*)-4-(*p*-Tolilsulfinil)non-4-en-3-ol, **41a**, y (–)-(1*S*,2*E*,*S_S*)-4-(*p*-Tolilsulfinil)non-4-en-3-ol, **42a**.^{10a}



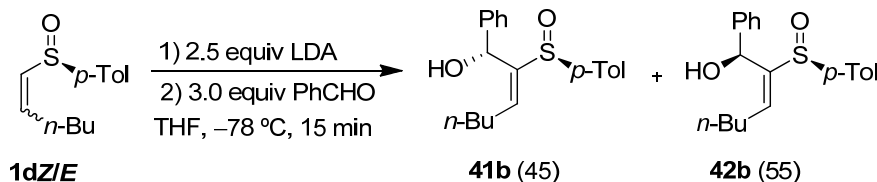
A partir de 2.5 equiv de LDA y una disolución de la mezcla de vinil sulfóxidos **1dZ/E** (0.400 g, 1.80 mmol, 1.0 equiv) y propanal (0.393 mL, 5.40 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 44:56 de los alcoholes **41a** y **42a**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc- CH_2Cl_2) condujo a **41a** (0.190 g, 38%) como un aceite incoloro, y a **42a** (0.247 g, 48%) como un sólido blanco.

Datos de **41a**: R_f 0.28 (10% EtOAc- CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.84 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-9), 0.96 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H-1), 1.35-1.54 (m, 5 H), 1.63-1.70 (m, 1 H), 2.30-2.39 (m, 2 H, H-6), 2.42 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.55-2.65 (s ancho, 1 H, OH), 4.51 (dd, 1 H, J = 8.3, 5.9 Hz, H-3), 6.50 (t, 1 H, J = 7.6 Hz, H-5), 7.31 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, *p*-Tol), 7.55 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, *p*-Tol).

Datos de **42a**: R_f 0.16 (10% EtOAc- CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.79 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-9), 0.92 (t, 3 H, J = 6.8 Hz, H-1), 1.18-1.60 (m, 6 H, H-2 y H-7 y H-8), 2.23-2.44 (m, 2 H, H-6), 2.40 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.70-2.71 (s ancho, 1 H, OH), 4.37 (ddd, 1 H, J = 8.9, 4.9, 4.3 Hz, H-3), 6.31 (t, 1 H, J = 7.6 Hz, H-5), 7.28 (d, 2 H, J = 7.4 Hz, *p*-Tol), 7.51 (d, 2 H, J = 7.4 Hz, *p*-Tol).

¹⁰ (a) Marino, J. P.; Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1349-1351.

4.9.2.2. Síntesis de (+)-(1*R*,2*E*,*S*_S)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)hept-2-en-1-ol, **41b, y (-)-(1*S*,2*E*,*S*_S)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)hept-2-en-1-ol, **42b**.^{11b}**

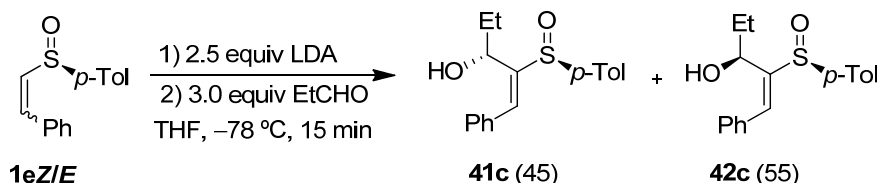


A partir de 2.5 equiv de LDA y una disolución de la mezcla de vinil sulfóxidos **1dZ/E** (473 mg, 2.13 mmol, 1.0 equiv) y benzaldehído (0.65 mL, 6.38 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 45:55 de los alcoholes **41b** y **42b**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **41b** (0.294 g, 42%) como un aceite incoloro, y a **42b** (0.371 g, 53%) como un sólido blanco.

Datos de **41b**: *R_f* 0.30 (30% Et₂O-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.82 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₃ *n*-Bu), 1.19-1.39 (m, 4 H, *n*-Bu), 2.18 (q, 2 H, *J* = 7.6 Hz, H-4), 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.72 (d, 1 H, *J* = 5.5 Hz, OH), 5.70 (d, 1 H, *J* = 5.4 Hz, H-1), 6.56 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz, H-3), 7.11-7.29 (m, 7 H), 7.39 (dd, 2 H, *J* = 6.5, 1.7 Hz).

Datos de **42b**: *R_f* 0.20 (30% Et₂O-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.76 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃ *n*-Bu), 1.11-1.31 (m, 4 H, *n*-Bu), 1.89-2.08 (m, 2 H, H-4), 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.76 (s ancho, 1 H, OH), 5.55 (d, 1 H, *J* = 4.4 Hz, H-1), 6.40 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz, H-3), 7.00-7.04 (m, 2 H), 7.14-7.19 (m, 3 H), 7.22 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz), 7.44 (d, 2 H, *J* = 7.3 Hz).

4.9.2.3. Síntesis de (+)-(1*R*,2*E*,*S*_S)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)pent-1-en-3-ol, **41c, y (-)-(1*S*,2*E*,*S*_S)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)pent-1-en-3-ol, **42c**.^{10a}**



A partir de 2.5 equiv de LDA y una disolución de la mezcla de vinil sulfóxidos **1eZ/E** (0.553 g, 2.28 mmol, 1.0 equiv) y propanal (0.498 mL, 6.84 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 45:55 de los alcoholes **41c** y **42c**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **41c** (0.275 g, 40%) como un aceite incoloro, y a **42c** (0.345 g, 50%) como un sólido blanco.

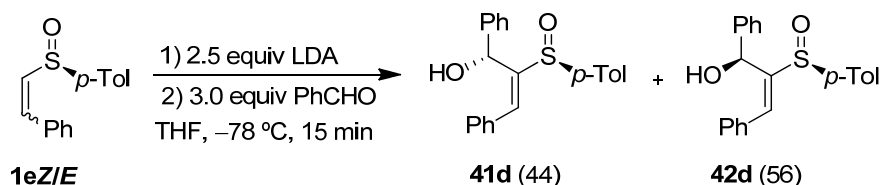
Datos de **41c**: *R_f* 0.33 (10% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.85 (t, 3 H, *J* = 7.4 Hz, H-5), 1.58-1.69 (m, 1 H, H-4), 1.70-1.81 (m, 1 H, H-4), 2.39 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 4.72 (dd, 1 H, *J* = 8.5, 5.5 Hz, H-3), 7.25-7.49 (m, 8 H, H-1 y Ar), 7.63 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol).

¹¹ (b) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 697-709.

¹⁰ (a) Marino, J. P.; Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1349-1351.

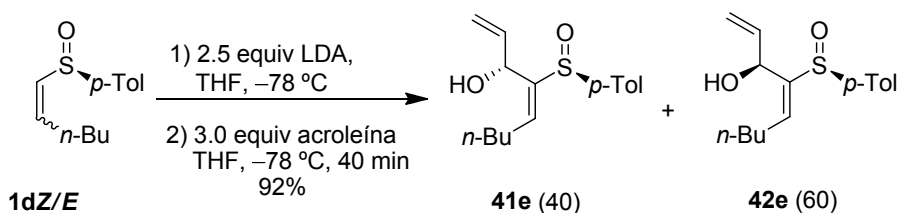
Datos de **42c**: R_f 0.18 (10% EtOAc-CH₂Cl₂). $^1\text{H RMN}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.78 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, H-5), 1.36 (m, 2 H, H-4), 2.39 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.40 (s, 1 H, OH), 4.68 (t, 1 H, J = 6.8 Hz, H-3), 7.24-7.44 (m, 8 H, H-1 y Ar), 7.50-7.63 (m, 2 H, Ar).

4.9.2.4. Síntesis de (+)-(1*R*,2*E*,*S*_S)-1,3-Difenil-2-(*p*-tolilsulfinil)prop-2-en-1-ol, **41d**, y (-)-(1*S*,2*E*,*S*_S)-1,3-Difenil-2-(*p*-tolilsulfinil)prop-2-en-1-ol, **42d**.¹⁷³



A partir de 2.5 equiv de LDA y una disolución de la mezcla de vinil sulfóxidos **1eZ/E** (380 mg, 1.57 mmol, 1.0 equiv) y benzaldehído (0.479 mL, 4.71 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 44:56 de los alcoholes **41d** y **42d**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a **41d** (0.218 g, 40%) como un aceite incoloro y a **42d** (0.290 g, 53%) como un sólido blanco.

4.9.2.5. Síntesis de (+)-(3*R*,4*E*,*S*_S)-4-(*p*-Tolilsulfinil)nona-1,4-dien-3-ol, **41e**, y (-)-(3*S*,4*E*,*S*_S)-4-(*p*-Tolilsulfinil)nona-1,4-dien-3-ol, **42e**.



A partir de 2.5 equiv de LDA y una disolución de la mezcla de vinil sulfóxidos **1dZ/E** (0.693 g, 3.117 mmol) en 22 mL de THF, y acroleína (0.624 mL, 0.524 g, 9.35 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 40:60 de los alcoholes **41e** y **42e**. La purificación cromatográfica (10-50% Et₂O-CH₂Cl₂) condujo a **41e** (0.319 g, 37%) y **42e** (0.479 g, 55%), como aceites incoloros.

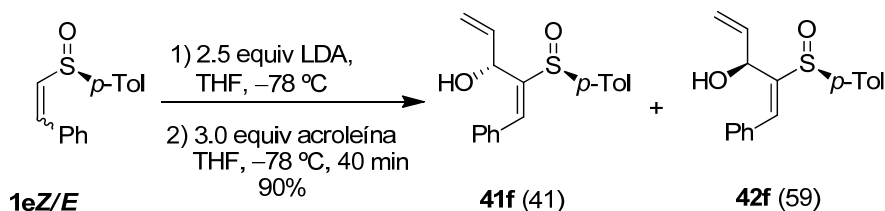
Datos de **41e**: R_f 0.35 (30% Et₂O-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20}$ +45.1 (c = 1.37). $^1\text{H RMN}$ (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.90 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-9), 1.29-1.39 (m, 2 H, H-8), 1.42-1.49 (m, 2 H, H-7), 2.24-2.36 (m, 2 H, H-6), 2.38 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.82 (d, 1 H, J = 4.8 Hz, OH), 4.98 (dt, 1 H, J = 10.4, 1.5 Hz, H-1a), 5.02-5.05 (m, 1 H, H-3), 5.14 (dt, 1 H, J = 17.1, 1.5 Hz, H-1b), 5.61 (ddd, 1 H, J = 17.1, 10.4, 5.1 Hz, H-2), 6.49 (t, 1 H, J = 7.6 Hz, H-5), 7.26 (d, 2 H, J = 8.0 Hz, *p*-Tol), 7.49 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*-Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 13.8 (C-9), 21.4 (CH₃ *p*-Tol), 22.4 (C-8),

¹⁷³ La reducción de Luche de α -ceto vinil sulfóxidos es conocida, si bien sólo se ha llevado a cabo sobre *E*-vinil sulfóxidos. Ver: Miura, M.; Toriyama, M.; Motohashi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1269-1271. Ningún intento, además del nuestro, es conocido sobre *Z*-vinil sulfóxidos.

28.2 (C-6), 30.8 (C-7), 70.1 (C-3), 115.2 (C-1), 125.3 (2 x *p*-Tol), 129.8 (2 x *p*-Tol), 137.5 (C-2), 139.7 (C-5), 139.9 (*p*-Tol), 141.4 (*p*-Tol), 143.4 (C-4). **IR** (película): 3351, 3083, 3054, 3020, 2958, 2927, 2860, 2872, 1642, 1596, 1493, 1456, 1400, 1380, 1303, 1259, 1125, 1082, 1031, 923, 847, 809 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.1419, encontrado 279.1423.

Datos de **42e**: R_f 0.22 (30% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$). $[\alpha]_D^{20}$ -31.6 ($c = 2.31$). **^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz)**, **COSY** δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, H-9), 1.22-1.37 (m, 2 H, H-8), 1.38-1.48 (m, 2 H, H-7), 2.24-2.36 (m, 2 H, H-6), 2.37 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 3.26 (d, 1 H, $J = 4.4$ Hz, OH), 4.89 (dt, 1 H, $J = 10.4$, 1.4 Hz, H-1a), 4.92-4.95 (m, 1 H, H-3), 4.98 (dt, 1 H, $J = 17.1$, 1.4 Hz, H-1b), 5.38 (ddd, 1 H, $J = 17.0$, 10.4, 5.3 Hz, H-2), 6.40 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, H-5), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 7.45 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol). **^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz)**, **HSQC** δ 13.8 (C-9), 21.4 (CH_3 *p*-Tol), 22.4 (C-8), 28.4 (C-6), 30.8 (C-7), 68.0 (C-3), 114.9 (C-1), 125.2 (2 x *p*-Tol), 129.7 (2 x *p*-Tol), 137.5 (C-2), 139.5 (*p*-Tol), 139.8 (C-5), 141.3 (*p*-Tol), 144.8 (C-4). **IR** (película): 3350, 3083, 3054, 3020, 2958, 2927, 2872, 2860, 1642, 1596, 1493, 1456, 1400, 1378, 1303, 1259, 1125, 1082, 1031, 1014, 923, 847, 809, 704, 623 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.1419, encontrado 279.1416.

4.9.2.6. Síntesis de (+)-(3*R*,1*E*,*S_S*)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-1,4-dien-3-ol, **41f**, y (-)-(3*S*,1*E*,*S_S*)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-1,4-dien-3-ol, **42f**.



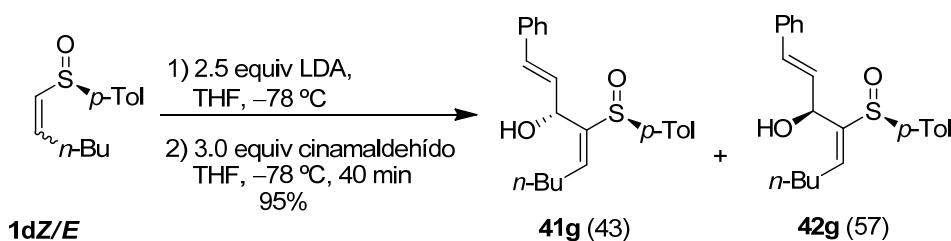
A partir de 2.5 equiv de LDA y una disolución de la mezcla de vinil sulfóxidos **1eZ/E** (0.252 g, 1.04 mmol) en 8 mL de THF, y acroleína (0.208 mL, 0.175 g, 3.12 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 41:59 de los alcoholes **41f** y **42f**. La purificación cromatográfica (10-50% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) condujo a **41f** (0.170 g, 37%) y **42f** (0.245 g, 53%), como aceites incoloros.

Datos de **41f**: R_f 0.32 (20% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$). $[\alpha]_D^{20}$ +74.8 ($c = 1.50$). **^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz)**, **COSY** δ 2.39 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.46 (d, 1 H, $J = 6.5$ Hz, OH), 5.12 (ddd, 1 H, $J = 10.5$, 1.9, 1.1 Hz, H-5a), 5.21 (ddd, 1 H, $J = 17.1$, 1.9, 1.1 Hz, H-5b), 5.30-5.34 (m, 1 H, H-3), 5.86 (ddd, 1 H, $J = 17.2$, 10.5, 4.6 Hz, H-4), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, *p*-Tol), 7.34-7.40 (m, 3 H, Ar), 7.46-7.49 (m, 2 H, Ar), 7.55 (s, 1 H, H-1), 7.59 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol). **^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz)**, **HSQC** δ 21.5 (CH_3 *p*-Tol), 69.7 (C-3), 116.5 (C-5), 126.0 (2 x Ar), 128.6 (2 x Ar), 129.1 (Ar), 129.6 (2 x Ar), 130.0 (2 x Ar), 133.7 (Ar), 134.1 (C-1), 136.5 (C-4), 140.5 y 142.0 y 144.9 (C-2 y 2 x Ar). **IR** (película): 3391, 3058, 2983, 2923, 1634, 1596, 1492, 1448, 1400, 1266, 1209, 1180, 1081, 1012, 928, 809,

759, 736, 698 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.1100, encontrado 299.1099.

Datos de **42f**: R_f 0.25 (20% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$). $[\alpha]_D^{20}$ -107.2 ($c = 2.30$). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 2.37 (s, 3 H, CH_3 p -Tol), 3.57 (d, 1 H, $J = 6.5$ Hz, OH), 4.92 (dt, 1 H, $J = 10.4$, 1.5 Hz, H-5a), 5.05 (dt, 1 H, $J = 17.2$, 1.4 Hz, H-5b), 5.29-5.32 (m, 1 H, H-3), 5.53 (ddd, 1 H, $J = 17.1$, 10.4, 5.0 Hz, H-4), 7.24-7.36 (m, 6 H, H-1 y Ar), 7.43-7.45 (m, 2 H, Ar), 7.57 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, p -Tol). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 21.5 (CH_3 p -Tol), 69.5 (C-3), 116.5 (C-5), 126.2 (2 x Ar), 128.4 (2 x Ar), 128.8 (Ar), 129.8 (4 x Ar), 133.1 (C-1), 133.7 (Ar), 136.4 (C-4), 139.9 y 141.9 y 146.2 (C-2 y 2 x Ar). IR (película): 3400, 3056, 3025, 2981, 2923, 2869, 1639, 1596, 1576, 1493, 1448, 1400, 1303, 1265, 1208, 1179, 1132, 1081, 1028, 928, 809, 759, 697 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.1100, encontrado 299.1106.

4.9.2.7. Síntesis de (+)-(3*R*,1*E*,4*E*,*S*_S)-1-Fenil-4-(*p*-tolilsulfinil)nona-1,4-dien-3-ol, **41g**, y (–)-(3*S*,1*E*,4*E*,*S*_S)-1-Fenil-4-(*p*-tolilsulfinil)nona-1,4-dien-3-ol, **42g**.

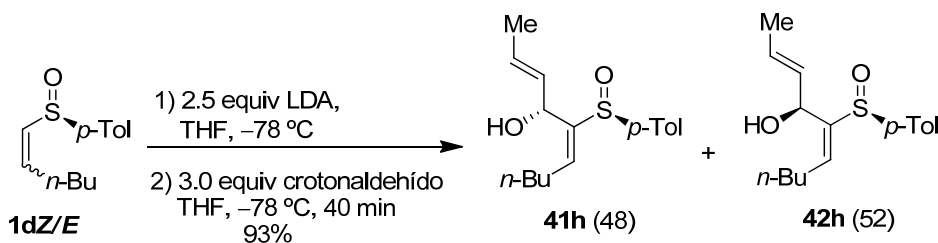


A partir de 2.5 equiv de LDA y una disolución de la mezcla de vinil sulfóxidos **1dZ/E** (0.122 g, 0.55 mmol) en 4 mL de THF, y cinnamaldehído (0.207 mL, 0.218 g, 1.65 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 43:57 de los alcoholes **41g** y **42g**. La purificación cromatográfica (10-50% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) condujo a **41g** (0.089 g, 46%) y **42g** (0.096 g, 49%), como aceites incoloros.

Datos de **41g**: R_f 0.30 (20% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$). $[\alpha]_D^{20}$ $+27.2$ ($c = 2.14$). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 0.90 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, H-9), 1.31-1.40 (m, 2 H, H-8), 1.44-1.52 (m, 2 H, H-7), 2.29 (s, 3 H, CH_3 p -Tol), 2.26-2.43 (m, 2 H, H-6), 3.63 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz, OH), 5.27 (td, 1 H, $J = 5.5$, 1.6 Hz, H-3), 5.81 (dd, 1 H, $J = 15.9$, 5.6 Hz, H-2), 6.36 (dd, 1 H, $J = 15.9$, 1.6 Hz, H-1), 6.51 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, H-5), 7.07 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, Ar), 7.15-7.24 (m, 5 H, Ph), 7.48 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, p -Tol). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 13.8 (C-9), 21.2 (CH_3 p -Tol), 22.4 (C-8), 28.2 (C-6), 30.8 (C-7), 70.8 (C-3), 125.1 (2 x p -Tol), 126.4 (2 x Ar), 127.5 (C-2), 128.3 (2 x Ar), 129.1 (C-1), 129.77 (2 x Ar), 129.85 (Ar), 136.3 (Ar), 139.6 (Ar), 139.8 (C-5), 141.3 y 143.2 (C-4 y Ar). IR (película): 3368, 3082, 3057, 3026, 2957, 2927, 2859, 1645, 1598, 1494, 1448, 1399, 1303, 1208, 1179, 1082, 1027, 1013, 966, 809, 750, 694 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.1726, encontrado 355.1739.

Datos de **42g**: R_f 0.17 (20% Et₂O-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20}$ -48.9 (c = 2.21). $^1\text{H RMN}$ (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.87 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-9), 1.32 (sext, 2 H, J = 6.9 Hz, H-8), 1.44 (sext, 2 H, J = 6.2 Hz, H-7), 2.31 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.30-2.44 (m, 2 H, H-6), 3.17 (s ancho, 1 H, OH), 5.15 (d, 1 H, J = 6.0 Hz, H-3), 5.68 (dd, 1 H, J = 15.9, 6.1 Hz, H-2), 6.14 (d, 1 H, J = 15.8 Hz, H-1), 6.45 (t, 1 H, J = 7.6 Hz, H-5), 7.07 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, Ar), 7.15-7.24 (m, 5 H, Ar), 7.49 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, *p*-Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 13.8 (C-9), 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 22.4 (C-8), 28.5 (C-6), 31.0 (C-7), 68.1 (C-3), 125.4 (2 x *p*-Tol), 126.3 (2 x Ar), 127.6 (C-2), 128.4 (2 x Ar), 128.9 (C-1), 129.8 (2 x Ar), 130.1 (Ar), 136.3 (Ar), 139.3 (C-5), 139.6 y 141.5 y 145.2 (2 x Ar y C-4). IR (película): 3350, 3082, 3057, 3026, 2957, 2927, 2859, 1645, 1597, 1578, 1494, 1448, 1399, 1379, 1303, 1208, 1179, 1082, 1027, 1013, 966, 809, 750, 694 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₂₂H₂₇O₂S [M+H]⁺ 355.1726, encontrado 355.1735.

4.9.2.8. Síntesis de (+)-(4*R*,2*E*,5*E*,*S*_S)-5-(*p*-Tolilsulfinil)deca-2,5-dien-4-ol, 41h, y (+)-(4*S*,2*E*,5*E*,*S*_S)-5-(*p*-Tolilsulfinil)deca-2,5-dien-4-ol, 42h.



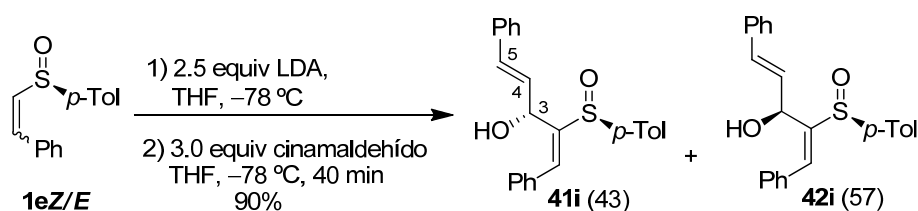
A partir de 2.5 equiv de LDA y una disolución de la mezcla de vinil sulfóxidos **1dZ/E** (0.306 g, 1.38 mmol) en 11 mL de THF, y crotonaldehído (0.342 mL, 0.289 g, 4.13 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 48:52 de los alcoholes **41h** y **42h**. La purificación cromatográfica (10-50% Et₂O-CH₂Cl₂) condujo a **41g** (0.160 g, 40%) y **42g** (0.213 g, 53%), como aceites incoloros.

Datos de **41h**: R_f 0.38 (20% Et₂O-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20}$ +32.1 (c = 5.72). $^1\text{H RMN}$ (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.88 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-10), 1.28-1.37 (m, 2 H, H-9), 1.40-1.45 (m, 2 H, H-8), 1.48 (d, 3 H, J = 6.5 Hz, H-1), 2.22-2.31 (m, 2 H, H-7), 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.02 (d, 1 H, J = 3.6 Hz, OH), 4.95 (br s, 1 H, H-4), 5.25 (dd, 1 H, J = 15.2, 6.1 Hz, H-3), 5.48 (dq, 1 H, J = 15.2, 6.5, 1.4 Hz, H-2), 6.43 (t, 1 H, J = 7.6 Hz, H-6), 7.24 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, *p*-Tol), 7.47 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, *p*-Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 13.8 (C-10), 17.4 (C-1), 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 22.3 (C-9), 28.0 (C-7), 30.8 (C-8), 70.1 (C-4), 125.4 (2 x *p*-Tol), 127.0 (C-2), 129.6 (2 x *p*-Tol), 130.7 (C-3), 138.3 (C-6), 140.1 y 141.1 y 143.8 (2 x *p*-Tol y C-5). IR (película): 3369, 3032, 2958, 2928, 2858, 1667, 1639, 1597, 1493, 1450, 1400, 1378, 1303, 1209, 1178, 1121, 1082, 1026, 1013, 964, 809 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₁₇H₂₅O₂S [M+H]⁺ 293.1575, encontrado 293.1582.

Datos de **42h**: R_f 0.20 (20% Et₂O-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20}$ +5.6 (c = 1.40). $^1\text{H RMN}$ (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.89 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-10), 1.28-1.37 (m, 2 H, H-9), 1.39-1.45 (m, 2 H, H-8), 1.45

(d, 3 H, $J = 6.0$ Hz, H-1), 2.26-2.38 (m, 2 H, H-7), 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.98 (s ancho, 1 H, OH), 4.88 (d, 1 H, $J = 6.5$ Hz, H-4), 5.13 (ddq, 1 H, $J = 15.2, 6.5, 1.6$ Hz, H-3), 5.29 (dq, 1 H, $J = 15.2, 6.5, 1.2$ Hz, H-2), 6.36 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, H-6), 7.24 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, *p*-Tol), 7.45 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol). **¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC** δ 13.9 (C-10), 17.4 (C-1), 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 22.4 (C-9), 28.4 (C-7), 30.9 (C-8), 68.6 (C-4), 125.4 (2 x *p*-Tol), 127.2 (C-2), 129.6 (2 x *p*-Tol), 130.6 (C-3), 138.7 (C-6), 139.7 y 141.2 y 145.1 (2 x *p*-Tol y C-5). **IR** (película): 3369, 3032, 2958, 2928, 2858, 1667, 1639, 1597, 1493, 1450, 1400, 1377, 1121, 1082, 1026, 1013, 964, 809 cm⁻¹. **EMAR** (ES) m/z calculado para C₁₇H₂₅O₂S [M+H]⁺ 293.1575, encontrado 293.1558.

4.9.2.9. Síntesis de (+)-(3*R*,1*E*,4*E*,*S*_S)-1,5-Difenil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-1,4-dien-3-ol, 41i, y (-)-(3*S*,1*E*,4*E*,*S*_S)-1,5-Difenil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-1,4-dien-3-ol, 42i.



A partir de 2.5 equiv de LDA y una disolución de la mezcla de vinil sulfóxidos **1eZ/E** (0.412 g, 1.70 mmol) en 13 mL de THF, y cinnamaldeído (0.604 mL, 0.674 g, 5.10 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 43:57 de los alcoholes **41i** y **42i**. La purificación cromatográfica (10-50% Et₂O-CH₂Cl₂) condujo a **41i** (0.254 g, 40%) y **42i** (0.318 g, 50%), como aceites incoloros.

Datos de **41i**: R_f 0.35 (20% Et₂O-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} +89.4$ ($c = 2.10$). **¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY** δ 2.31 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.34 (d, 1 H, $J = 6.8$ Hz, OH), 5.52 (ddd, 1 H, $J = 8.8, 5.1, 1.8$ Hz, H-3), 6.06 (dd, 1 H, $J = 15.9, 5.0$ Hz, H-4), 6.44 (dd, 1 H, $J = 15.9, 1.7$ Hz, H-5), 7.10-7.12 (m, 2 H, Ar), 7.20-7.26 (m, 5 H, Ar), 7.35-7.41 (m, 3 H, Ar), 7.47-7.49 (m, 2 H, Ar), 7.55-7.58 (m, 3 H, H-5 y Ar). **¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC** δ 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 70.3 (C-3), 125.7 (2 x Ar), 126.5 (2 x Ar), 127.7, 128.2, 128.3 (2 x Ar), 128.7 (2 x Ar), 129.1, 129.6 (2 x Ar), 129.9 (2 x Ar), 131.0, 133.6, 134.6, 136.1, 140.1, 141.8, 144.9. **IR** (película): 3339, 3081, 3057, 3026, 2979, 2922, 2867, 1626, 1597, 1577, 1493, 1448, 1399, 1304, 1266, 1207, 1180, 1157, 1081, 1028, 967, 809, 751, 737, 695 cm⁻¹. **EMAR** (ES) m/z calculado para C₂₄H₂₃O₂S [M+H]⁺ 375.1413, encontrado 375.1393.

Datos de **42i**: R_f 0.20 (20% Et₂O-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} -50.4$ ($c = 1.50$). **¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY** δ 2.23 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.87 (d, 1 H, $J = 4.4$ Hz, OH), 5.54 (td, 1 H, $J = 5.4, 1.1$ Hz, H-3), 5.68 (dd, 1 H, $J = 15.9, 5.3$ Hz, H-4), 6.23 (dd, 1 H, $J = 15.9, 1.6$ Hz, H-5), 6.95-6.97 (m, 2 H, Ar), 7.15-7.21 (m, 5 H, Ar), 7.30-7.36 (m, 3 H, Ar), 7.39 (s, 1 H, H-5), 7.42-7.45 (m, 2 H, Ar), 7.58 (m, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol). **¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC** δ 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 69.0 (C-3), 126.40 (2 x Ar), 126.43 (2 x Ar), 127.6, 127.9, 128.2 (2 x Ar), 128.5 (2 x Ar), 128.7, 129.7 (2 x Ar),

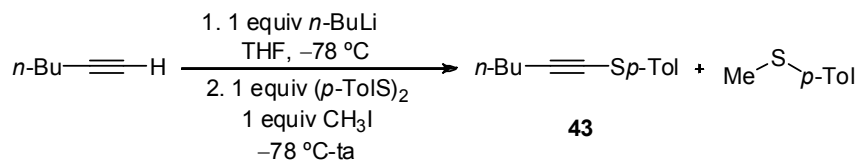
129.8 (2 x Ar), 131.0, 132.0, 133.8, 136.2, 139.9, 142.2, 146.8. **IR** (película): 3338, 3081, 3056, 3025, 2921, 1634, 1597, 1577, 1493, 1447, 1400, 1304, 1082, 1027, 1012, 968, 808, 753, 694 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375.1413, encontrado 375.1396.

4.9.3. SÍNTESIS DE Z HIDROXI VINIL SULFÓXIDOS.

4.9.3.1. Procedimiento general de síntesis de alquínil sulfuros.¹⁶⁹

Sobre una disolución fría ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 1.0 equiv del alquino en THF anhidro (2 mL/mmol de alquino), bajo atmósfera de argón, se añadió gota a gota 1.0 equiv de $n\text{-BuLi}$. La mezcla se agitó durante 30 min a esta temperatura y seguidamente se adicionó una disolución del correspondiente disulfuro y CH_3I en THF (2 mL/mmol de disulfuro) previamente agitada 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se agitó con subida gradual de la temperatura hasta observar por CCF la desaparición del disulfuro y se hidrolizó con una disolución saturada de NH_4Cl (2 mL/mmol de disulfuro) y H_2O (2 mL/mmol de disulfuro). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo 2 veces con EtOAc (4 mL/mmol de alquino). La fase orgánica resultante se lavó con una disolución saturada de NaCl , se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

4.9.3.2. Síntesis de 1-Hexinil *p*-tolil sulfuro, **43**.^{13b}



A partir de 1-hexino (1.70 mL, 15.00 mmol) con $n\text{-BuLi}$ (9.45 mL, 1.6 M, 15.00 mmol), *p*-tolil disulfuro (3.75 g, 15.00 mmol) y CH_3I (0.97 mL, 15.00 mmol), siguiendo el procedimiento general (1 h), se obtuvo el alquino **43**. La purificación cromatográfica (hexano) condujo a 3.39 g de una mezcla 78:22 de **43** y metil *p*-tolil sulfuro como un aceite incoloro. El rendimiento se calculó en la etapa posterior de hidroestannilación.

Datos de **43**: R_f 0.28 (hexano). ^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.92 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3 $n\text{-Bu}$), 1.36-1.64 (m, 4 H, $n\text{-Bu}$), 2.31 (s, 3 H, CH_3 $p\text{-Tol}$), 2.42 (t, 3 H, $J = 6.9$ Hz, H-3'), 7.12 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, $p\text{-Tol}$), 7.29 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, $p\text{-Tol}$).

4.9.3.3. Procedimiento general de síntesis de 1-sulfenil alquénil estannanos.¹⁷⁰

A una disolución de 1.0 equiv de alquínil sulfuro en tolueno anhidro (7 mL/mmol de sulfuro) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, se adicionaron 0.02 equiv de

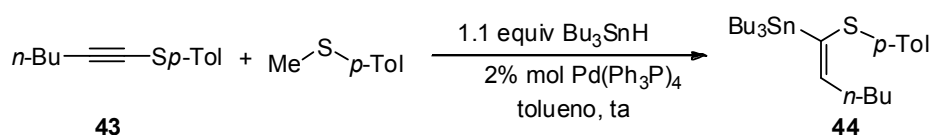
¹⁶⁹ Kabanyane, S. T.; MaGee, D. I. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 2758-2763.

¹³ (b) Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Tortosa, M.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8166-8177.

¹⁷⁰ Magriotis, P. A.; Brown, J. T.; Scott, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5047-5051.

tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y la mezcla se agitó durante 10 min a esta temperatura. A continuación se añadieron gota a gota 1.1-1.5 equiv de hidruro de tributilestaño y después de 10 min se observó la desaparición del sustrato de partida (CCF). Se eliminó el disolvente a vacío y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7 g SiO₂/mmol de estannano) utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

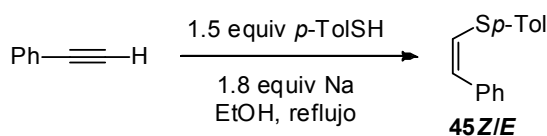
4.9.3.4. Síntesis de [(*E*)-(p-Tolilsulfenil)hex-1-enil]tributilestannano, **44**.^{13b}



A partir de una mezcla 78:22 del alquino **43** y de metil *p*-tolil sulfuro (3.39 g, aprox 13.00 mmol de **43**) con Pd(Ph₃P)₄ (300 mg, 0.26 mmol) y Bu₃SnH (4.44 mL, 16.50 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo el alqueno **44**. La purificación cromatográfica (hexano) condujo a 6.08 g (12.30 mmol, 82% dos pasos) de **44** como un aceite incoloro.

Datos de **44**: *R*_f 0.56 (hexano). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.64-0.69 (m, 6 H, *n*-Bu), 0.82 (t, 9 H, *J* = 7.2 Hz, 3 CH₃ *n*-Bu), 0.90 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃ *n*-Bu), 1.14-1.44 (m, 16 H), 2.29 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.36-2.43 (m, 2 H, H-3'), 5.97 (t, 1 H, *J* = 6.8 Hz, H-2'), 7.04 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz, *p*-Tol), 7.17 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*-Tol).

4.9.3.5. Síntesis de (*Z*)-2-Feniletetil *p*-tolil sulfuro, **45**.¹⁸⁰



En un matraz bien seco y bajo atmósfera de argón, se disolvió *p*-tiocresol (545 mg, 4.50 mmol) en EtOH (30 mL) y se calentó esta disolución a reflujo. A continuación se añadió Na (124 mg, 5.79 mmol) en pequeños trozos. Después de agitar la mezcla resultante durante 30 min, se añadió el fenilacetileno (0.33 mL, 307 mg, 3.0 mmol) y se calentó a reflujo durante 5 h. Al hidrolizar con hielo (4 g/mmol) apareció un precipitado amarillo, que se separó por filtración obteniéndose 284 mg (42%) de una mezcla 98/2 de los vinil sulfuros **45Z/E**. Las aguas madres se extrajeron con CH₂Cl₂ (3 veces, 6 mL/mmol), y la fase orgánica resultante, se lavó con disolución saturada de NaCl (4 mL/mmol), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida, obteniéndose un sólido anaranjado, que se cromatografió en columna de gel de sílice utilizando hexano como eluyente, obteniéndose 66 mg (10%) de la mezcla anterior.

¹³ (b) Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Tortosa, M.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8166-8177.

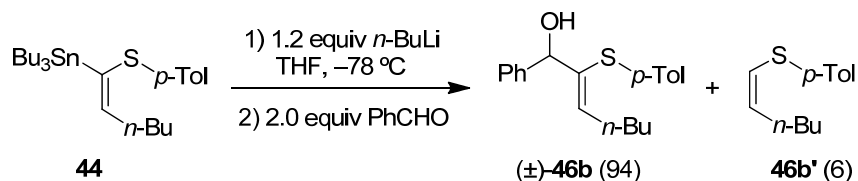
¹⁸⁰ Rayner, C. P.; Clark, A. J.; Rooke, S. M.; Sparey, T. J.; Taylor, P. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 79-87.

Datos de **45**: R_f 0.37 (5% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.37 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 6.48 (d, 1 H, $J = 10.8$ Hz), 6.58 (d, 1 H, $J = 10.8$ Hz), 7.18 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, *p*-Tol), 7.25-7.44 (m, 5 H, Ph), 7.56 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, *p*-Tol).

4.9.3.6. Procedimiento general de síntesis de (*Z*) hidroxi vinil sulfuros.

A una disolución fría (-78°C) de 1.0 equiv de alquenil estannano (previamente secado azeotrópicamente con ciclohexano) en THF (5 mL/mmol de sulfuro), bajo atmósfera de argón, se añadieron 1.2 equiv de *n*-BuLi. La mezcla se agitó 30 min a esta temperatura y a continuación se adicionó una disolución de 2-3 equiv del correspondiente aldehído o cetona en THF (1 mL/mmol de aldehído o cetona). Después de 15 min la mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de NH_4Cl (3 mL/mmol de sulfuro) y H_2O (3 mL/mmol de sulfuro). La fase acuosa se extrajo 2 veces con EtOAc (4 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

4.9.3.7. Síntesis de (\pm)-(*Z*)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfenil)hept-2-en-1-ol, (\pm)-**46b**.^{13b}

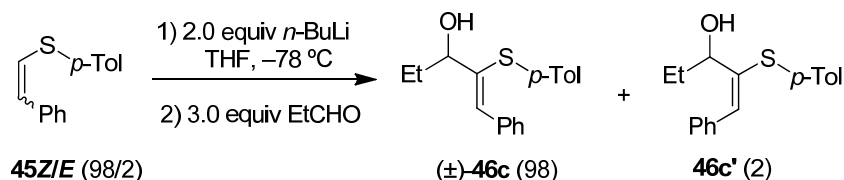


A partir del estannano **44** (6.00 g, 12.10 mmol) con *n*-BuLi (9.1 mL, 1.6 M, 14.52 mmol) y benzaldehído (2.45 mL, 24.20 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 94:6 del alcohol (\pm)-**46b** y del vinil sulfuro **46b'**. La purificación cromatográfica (1-10% EtOAc-hexano) dio lugar a **46b'** (158 mg, 0.76 mmol, 6%) y (\pm)-**46b** (3.53 g, 11.30 mmol, 93%), como aceites incoloros.

Datos de (\pm)-**46b**: R_f 0.22 (10% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.87 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3 *n*-Bu), 1.20-1.45 (m, 4 H, *n*-Bu), 2.29 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.32 (m, 2 H, H-4), 2.44 (d, 1 H, $J = 5.0$ Hz, OH), 5.15 (d, 1 H, $J = 4.4$ Hz, H-1), 6.27 (dd, 1 H, $J = 7.2, 1.1$ Hz, H-3), 7.04 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.14 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 7.26-7.32 (m, 5 H, Ar).

Datos de 1-hexenil *p*-tolil sulfuro, **46b'**: R_f 0.32 (hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 0.94 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, CH_3 *n*-Bu), 1.36-1.45 (m, 4 H, *n*-Bu), 2.24 (m, 2 H, H-3), 2.33 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 5.77 (dt, 1 H, $J = 9.2, 7.1$ Hz, H-2), 6.16 (dt, 1 H, $J = 9.2, 1.4$ Hz, H-1), 7.11 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*-Tol), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol).

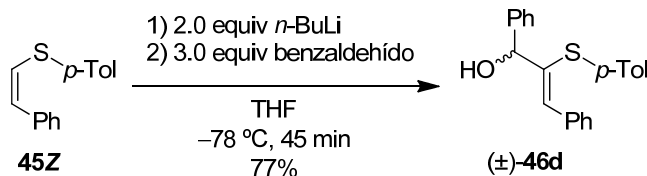
¹³ (b) Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Tortosa, M.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8166-8177.

4.9.3.8. Síntesis de (\pm)-(Z)-5-Fenil-4-(*p*-tolilsulfenil)pent-4-en-1-ol, (\pm)-**46c**.^{13b}

A partir de una mezcla 98:2 de vinil sulfuros **45Z/E** (281 mg, 1.26 mmol) con *n*-BuLi (1.26 mL, 2.0 M, 2.52 mmol) y 3.0 equiv de propionaldehído (0.27 mL, 3.7 mmol), siguiendo el mismo procedimiento descrito para la condensación entre alquenil estannanos y aldehídos, se obtuvo una mezcla 98:2 de los alcoholes (\pm)-**46c** y **46c'**. La purificación cromatográfica (2-30% EtOAc-hexano) condujo a **46c** (247 mg, 0.87 mmol, 69%) y **46c'** (2 mg, 1%), como aceites incoloros.

Datos de (\pm)-**46c**: R_f 0.47 (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{, 200 MHz)}$ δ 0.92 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, CH₃ Et), 1.59-1.89 (m, 3 H, Et, OH), 2.27 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 4.12 (dd, 1 H, J = 12.2, 5.1 Hz, H-3), 7.03 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*-Tol), 7.16-7.32 (m, 6 H, 5 Ph, H-5), 7.62 (d, 2 H, J = 7.3 Hz, *p*-Tol).

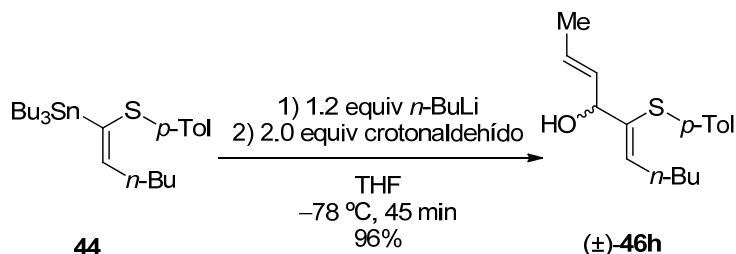
Datos de **46c'**: R_f 0.26 (15% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{, 200 MHz)}$ δ 0.92 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, CH₃ Et), 1.66-1.84 (m, 2 H, Et), 1.92 (d, 1 H, J = 7.3 Hz, OH), 2.33 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 4.70 (dt, 1 H, J = 7.3, 6.5 Hz, H-3), 6.44 (s, 1 H, H-5), 7.13-7.32 (m, 7 H), 7.42 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*-Tol).

4.9.3.9. Síntesis de (\pm)-(2Z)-1,3-Difenil-2-(*p*-tolilsulfenil)prop-2-en-1-ol, (\pm)-**22**.

A partir del vinil sulfuro **45Z** (0.337 g, 1.489 mmol) con *n*-BuLi (1.86 mL) y 3.0 equiv de benzaldehído (0.455 mL, 0.474 g, 4.467 mmol) en 7.4 mL de THF, siguiendo el mismo procedimiento descrito para la condensación entre alquenil estannanos y aldehídos, y tras purificación cromatográfica (10-30% EtOAc-hexano) se obtuvo (\pm)-**46d** (0.379 g, 77%), como aceite amarillo.

Datos de (\pm)-**46d**: R_f 0.30 (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{, 400 MHz)}$ δ 2.28 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 5.24 (s, 1 H, H-1), 7.04 (dd, 2 H, J = 8.6, 0.8 Hz, *p*-Tol), 7.13-7.39 (m, 11 H, H-3 y Ar), 7.62 (dd, 2 H, J = 7.5, 0.7 Hz, *p*-Tol). $^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{, 100 MHz)}$ δ 21.2 (CH₃ *p*-Tol), 76.6 (C-1), 126.0, 127.1 (2 x Ar), 127.7, 128.08, 128.13, 128.2 (2 x Ar), 128.6 (2 x Ar), 129.7 (2 x Ar), 130.0 (2 x Ar), 130.3 (2 x Ar), 130.6, 134.0, 136.7, 136.9. IR (película): 3406, 3055, 2987, 1492, 1422, 1266, 896, 749, 705 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₂₂H₂₀NaOS [M+Na]⁺ 355.1127, encontrado 355.1122.

¹³ (b) Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Tortosa, M.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8166-8177.

4.9.3.10. Síntesis de (\pm)-(4*R*,2*E*,5*Z*)-5-(*p*-tolilsulfenil)deca-2,5-dien-4-ol, (\pm)-**46h**.

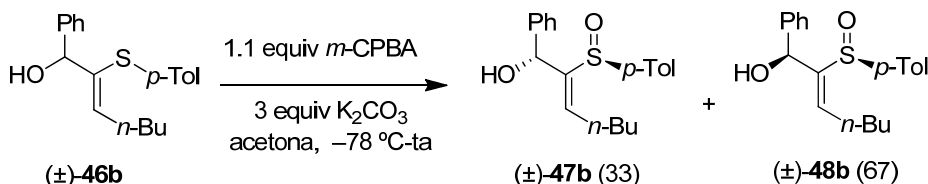
A partir del estannano **44** (1.012 g, 2.203 mmol) con *n*-BuLi (1.65 mL, 1.6 M, 1.2 equiv) y crotonaldehído (0.365 mL, 0.309 g, 4.41 mmol), siguiendo el procedimiento general, y tras purificación cromatográfica (5-40% Et₂O-hexano) se obtuvo el alcohol (\pm)-**46h** (0.590 g, 96%) como aceite incoloro.

Datos de (\pm)-**46h**: *R_f* 0.25 (20% Et₂O-hexano). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.87 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H-10), 1.25-1.39 (m, 4 H, H-8, H-9), 1.66 (dq, 1 H, *J* = 6.4, 0.8 Hz, H-1), 2.17 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz, OH), 2.28 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.31-2.37 (m, 2 H, H-7), 4.50 (td, 1 H, *J* = 6.0, 0.8 Hz, H-4), 5.49 (ddq, 1 H, *J* = 15.2, 6.5, 1.4 Hz, H-3), 5.66 (dq, 1 H, *J* = 15.3, 6.5, 1.0 Hz, H-2), 6.27 (td, 1 H, *J* = 7.2, 0.9 Hz, H-6), 7.05 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, *p*-Tol), 7.16 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 13.9 (C-10), 17.7 (C-1), 20.9 (CH₃ *p*-Tol), 22.3 (C-9), 29.4 (C-7), 31.1 (C-8), 75.3 (C-4), 127.9 (C-2), 128.7 (2 x *p*-Tol), 129.6 (2 x *p*-Tol), 131.7 (C-3), 131.9 y 135.1 y 135.7 (C-5 y 2 x *p*-Tol), 138.5 (C-6). IR (película): 3401, 3072, 3020, 2958, 2925, 2872, 2858, 1670, 1630, 1598, 1492, 1451, 1399, 1378, 1118, 1086, 1017, 963, 806 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₁₇H₂₅OS [M+H]⁺ 277.1626, encontrado 277.1449.

4.9.3.11. Procedimiento general de oxidación de sulfuros con *m*-CPBA.

Sobre una disolución del sulfuro en CH₂Cl₂ (8 mL/mmol) a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, se adicionaron 3.0 equiv de K₂CO₃. La mezcla se enfrió a -78 °C y seguidamente se añadieron 1-2 equiv de ácido *m*-CPBA (70%). Se dejó subir lentamente la temperatura siguiendo la evolución de la reacción por CCF hasta la desaparición del sustrato de partida. Finalizada la reacción la mezcla se hidrolizó con una disolución de Na₂S₂O₄ (1.0 M, 3 mL/mmol), una disolución saturada de NaHCO₃ (2 mL/mmol) y H₂O (3 mL/mmol). La fase acuosa se extrajo 2 veces con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ (4 mL/mmol) y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

4.9.3.12. Síntesis de (\pm) -(1*R*,2*Z*,*S*_S)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)hept-2-en-1-ol, (\pm) -47b, y (\pm) -(1*S*,2*Z*,*S*_S)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)hept-2-en-1-ol, (\pm) -48b.^{13b}

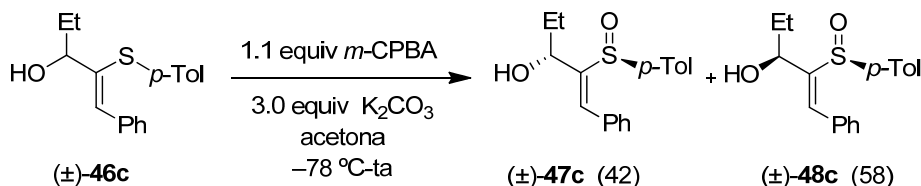


A partir del hidroxi vinil sulfuro (\pm) -46b (1.20 g, 3.80 mmol) con *m*-CPBA (936 mg, 3.80 mmol, 70%) y K_2CO_3 (1.60 g, 11.40 mmol), siguiendo el procedimiento general (2 h), se obtuvo una mezcla 33:67 de los alcoholes (\pm) -47b y (\pm) -48b. Por recrystalización directa del crudo de reacción en 1% EtOAc-hexano se obtuvo (\pm) -48b (0.750 g, 60%). La purificación cromatográfica de las aguas madres condujo a (\pm) -47b (0.370 g, 30%) como un sólido blanco que se recrystalizó en Et₂O-hexano y (\pm) -48b (62 mg, 5%).

Datos de (\pm) -47b: *R*_f 0.40 (10% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.87 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃ *n*-Bu), 1.20-1.44 (m, 4 H, *n*-Bu), 2.17-2.34 (m, 1 H, H-4), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.44-2.63 (m, 1 H, H-4), 3.31 (d, 1 H, *J* = 4.8 Hz, OH), 5.70 (d, 1 H, *J* = 4.8 Hz, H-1), 5.89 (dd, 1 H, *J* = 8.8, 6.7 Hz, H-3), 7.18-7.32 (m, 7 H), 7.47 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol).

Datos de (\pm) -48b: *R*_f 0.20 (10% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.89 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₃ *n*-Bu), 1.24-1.42 (m, 4 H, *n*-Bu), 2.35 (m, 1 H, H-4), 2.43 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.65 (m, 1 H, H-4), 4.33 (s, 1 H, OH), 5.46 (s, 1 H, H-1), 5.64 (dd, 1 H, *J* = 8.3, 6.8 Hz, H-3), 7.00-7.04 (m, 2 H), 7.16-7.26 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*-Tol), 7.49 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*-Tol).

4.9.3.13. Síntesis de (\pm) -(3*R*,4*Z*,*S*_S)-5-Fenil-4-(*p*-tolilsulfinil)pent-4-en-3-ol, (\pm) -47c, y (\pm) -(3*S*,4*Z*,*S*_S)-5-Fenil-4-(*p*-tolilsulfinil)pent-4-en-3-ol, (\pm) -48c.^{13b}



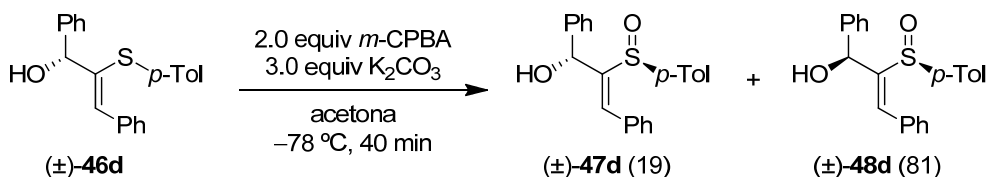
A partir del hidroxi vinil sulfuro (\pm) -46c (202 mg, 0.71 mmol) con *m*-CPBA (192 mg, 0.78 mmol, 70%) y K_2CO_3 (294 mg, 2.13 mmol), siguiendo el procedimiento general (acetona, 6 h), se obtuvo una mezcla 42:58 de los alcoholes (\pm) -47c y (\pm) -48c. La purificación cromatográfica (5-50% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a (\pm) -47c (49 mg, 0.16 mmol, 23%), una mezcla de (\pm) -47c y (\pm) -48c (34 mg, 0.11 mmol, 15%) y (\pm) -48c (86 mg 0.27 mmol, 38%), como sólidos blancos que se recrystalizaron en EtOAc-hexano.

¹³ (b) Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Tortosa, M.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8166-8177.

Datos de (\pm)-**47c**: R_f 0.17 (5% EtOAc-CH₂Cl₂). $^1\text{H RMN}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.92 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, CH₃ Et), 1.66-1.80 (m, 2 H, Et), 2.34 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.48 (s ancho, 1 H, OH), 4.38 (dd, 1 H, J = 7.5, 5.1 Hz, H-3), 7.22 (d, 2 H, J = 7.9 Hz, *p*-Tol), 7.32-7.50 (m, 8 H, 7 H Ar, H-5).

Datos de (\pm)-**48c**: R_f 0.12 (5% EtOAc-CH₂Cl₂). $^1\text{H RMN}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.73 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, CH₃ Et), 1.33-1.72 (m, 2 H, Et), 2.38 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.80 (s ancho, 1 H, OH), 4.41 (dd, 1 H, J = 7.5, 5.9 Hz, H-3), 7.24-7.29 (m, 3 H), 7.38-7.51 (m, 7 H, 6 H Ar, H-5).

4.9.3.14. Síntesis de (\pm)-(1*R*,2*Z*,*S*_S)-1,3-Difenil-2-(*p*-tolilsulfinil)prop-2-en-1-ol, (\pm)-**47d**, y (\pm)-(1*S*,2*Z*,*S*_S)-1,3-Difenil-2-(*p*-tolilsulfinil)prop-2-en-1-ol, (\pm)-**48d**.

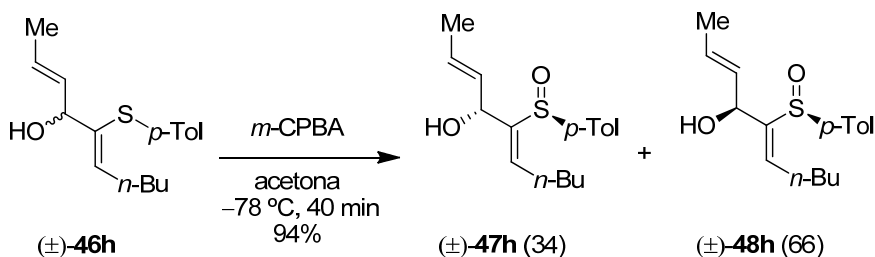


A partir del hidroxi vinil sulfuro (\pm)-**46d** (0.195 g, 0.587 mmol) con *m*-CPBA (0.270 g, 1.173 mmol) y K₂CO₃ (0.243 g, 1.760 mmol), siguiendo el procedimiento general (acetona, 40 min), se obtuvo una mezcla 19:81 de los alcoholes (\pm)-**47d** y (\pm)-**48d**. La purificación cromatográfica (1-10% Et₂O-CH₂Cl₂) condujo a (\pm)-**47d** (0.030 g, 15%) como aceite amarillo, y a (\pm)-**48d** (0.130 g, 64%), como una espuma blanca.

Datos de (\pm)-**47d**: R_f 0.30 (5% Et₂O-CH₂Cl₂). $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.03 (d, 1 H, J = 4.5 Hz, OH), 5.89 (d, 1 H, J = 4.5 Hz, H-1), 6.91 (s, 1 H, H-3), 7.11-7.46 (m, 14 H, Ar). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.5 (CH₃ *p*-Tol), 71.3 (C-1), 125.1 (2 x Ar), 126.7 (2 x Ar), 127.7, 128.4 (2 x Ar), 128.7 (2 x Ar), 129.2, 129.8 (2 x Ar), 130.1 (2 x Ar), 133.8, 139.0 (2 x Ar), 140.0, 141.3 (C-3), 147.6. IR (película): 3369, 3059, 3030, 2923, 1623, 1597, 1493, 1448, 1401, 1312, 1302, 1266, 1184, 1144, 1084, 1029, 1012, 926, 895, 811, 752, 736, 557 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₂₂H₂₁O₂S [M+H]⁺ 349.1257, encontrado 349.1264.

Datos de (\pm)-**48d**: R_f 0.30 (10% Et₂O-CH₂Cl₂). $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.43 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 4.38 (s, 1 H, OH), 5.67 (s, 1 H, H-1), 6.71 (s, 1 H, H-3), 7.13 (d, 2 H, J = 6.5 Hz, Ar), 7.20-7.43 (m, 10 H, Ar), 7.49 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.5 (CH₃ *p*-Tol), 71.5 (C-1), 124.7 (2 x Ar), 126.6 (2 x Ar), 127.8, 128.4 (2 x Ar), 128.7 (2 x Ar), 129.3, 129.8 (2 x Ar), 130.8 (2 x Ar), 133.6, 138.8, 139.0, 139.8, 141.5 (C-3), 147.3. IR (película): 3414, 3059, 2965, 2926, 1642, 1492, 1448, 1397, 1324, 1269, 1180, 1079, 1039, 1013, 927, 808, 752, 715, 697 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₂₂H₁₉OS [M+H-(H₂O)]⁺ 331.1151, encontrado 331.1171.

4.9.3.15. Síntesis de (\pm)-(4*R*,2*E*,5*Z*,*S_S*)-5-(*p*-Tolilsulfinil)deca-2,5-dien-4-ol, (\pm)-47h, y (\pm)-(4*S*,2*E*,5*Z*,*S_S*)-5-(*p*-Tolilsulfinil)deca-2,5-dien-4-ol, (\pm)-48h.



A partir del hidroxi vinil sulfuro (\pm)-46h (0.164 g, 0.593 mmol) con *m*-CPBA (0.220 g, 0.89 mmo) en 6 mL de acetona, siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 34:66 de los alcoholes (\pm)-47h y (\pm)-48h. La purificación cromatográfica (5-40% Et₂O-CH₂Cl₂) condujo a (\pm)-47h (0.055 g, 32%) y (\pm)-48h (0.107 g, 62%), como aceites incoloros.

Datos de (\pm)-47h: *R_f* 0.30 (30% Et₂O-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.88 (t, 3 H, *J* = 7.0 Hz, H-10), 1.31-1.45 (m, 4 H, H-8, H-9), 1.58 (dt, 1 H, *J* = 6.5, 1.1 Hz, H-1), 2.23-2.32 (m, 1 H, H-7a), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.51-2.60 (m, 1 H, H-7b), 2.94 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz, OH), 4.96 (t, 1 H, *J* = 5.4 Hz, H-4), 5.39 (ddd, 1 H, *J* = 15.3, 6.0, 1.5 Hz, H-3), 5.66 (dq, 1 H, *J* = 15.1, 6.6, 1.3 Hz, H-2), 6.17 (dd, 1 H, *J* = 8.8, 6.6 Hz, H-6), 7.27 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, *p*-Tol), 7.49 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 13.8 (C-10), 17.6 (C-1), 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 22.3 (C-9), 28.6 (C-7), 31.1 (C-8), 71.0 (C-4), 124.8 (2 x *p*-Tol), 127.3 (C-2), 129.8 (2 x *p*-Tol), 131.2 (C-3), 139.7 (C-6), 140.2, 140.9 y 144.6 (2 x *p*-Tol y C-5). IR (película): 3368, 3024, 2958, 2929, 2872, 2859, 1639, 1596, 1493, 1451, 1378, 1302, 1179, 1118, 1081, 1027, 1013, 969, 809 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₁₇H₂₅O₂S [M+H]⁺ 293.1570, encontrado 293.1562.

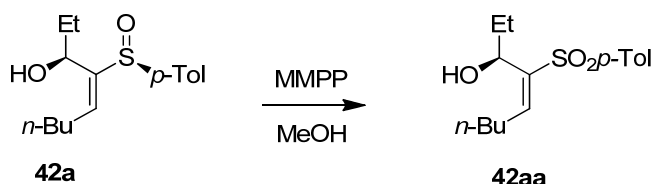
Datos de (\pm)-48h: *R_f* 0.20 (20% Et₂O-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.93 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, H-10), 1.37-1.53 (m, 4 H, H-8, H-9), 1.60 (dt, 1 H, *J* = 6.5, 1.1 Hz, H-1), 2.39 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.41-2.47 (m, 1 H, H-7a), 2.63-2.72 (m, 1 H, H-7b), 3.98 (d, 1 H, *J* = 1.9 Hz, OH), 4.80 (d, 1 H, *J* = 6.0 Hz, H-4), 5.29 (ddd, 1 H, *J* = 15.5, 6.1, 1.6 Hz, H-3), 5.53 (dq, 1 H, *J* = 15.3, 6.5, 1.2 Hz, H-2), 6.22 (ddd, 1 H, *J* = 8.7, 6.8, 0.6 Hz, H-6), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, *p*-Tol), 7.43 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 13.9 (C-10), 17.6 (C-1), 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 22.4 (C-9), 28.6 (C-7), 31.3 (C-8), 69.3 (C-4), 124.3 (2 x *p*-Tol), 128.1 (C-2), 129.4 (C-3), 129.9 (2 x *p*-Tol), 138.8 (C-6), 139.6 y 141.0 y 144.7 (C-5 y 2 x *p*-Tol). IR (película): 3401, 2952, 2930, 2868, 2849, 1635, 1491, 1455, 1435, 1373, 1320, 1299, 1175, 1081, 1069, 1045, 1011, 975 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₁₇H₂₅O₂S [M+H]⁺ 293.1570, encontrado 293.1565.

4.9.4. Procedimiento general de oxidación de sulfóxidos a sulfonas con MMPP.

A una disolución fría (0 °C) de 1.0 equiv de sulfóxido en MeOH (10 mL/mmol) se adicionaron 1.5-3.0 equiv de ácido monoperóxiftálico, como sal de magnesio hexahidratada (MMPP). Se dejó subir lentamente la temperatura siguiendo la evolución de la reacción por CCF

hasta la desaparición del sustrato de partida. Finalizada la reacción la mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO_3 (4 mL/mmol) y se eliminó el MeOH a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y H_2O , se separaron las fases y la acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces, 4 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (1 mL/mmol), se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

4.9.4.1. Síntesis de (+)-(3*S*,4*E*)-4-Tosilnon-4-en-3-ol, **42aa**.^{14a}



A partir del hidroxi vinil sulfóxido **42a** (19 mg, 0.066 mmol) en MeOH (0.7 mL), y 2.0 equiv de MMPP (82 mg, 0.133 mmol), siguiendo el procedimiento general (1 d) y tras purificación cromatográfica (5-50% Et₂O-hexano) se obtuvo la hidroxi vinil sulfona **42aa** (15 mg, 80%), como aceite incoloro.

Datos de **42aa**: R_f 0.41 (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.78 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, CH_3 *n*-Bu), 0.89 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, CH_3 Et), 1.23-1.56 (m, 4 H, H-7 y H-8), 1.66-1.79 (m, 2 H, CH_2 Et), 2.32 (q, 2 H, J = 7.4 Hz, H-6), 2.40 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.54 (d, 1 H, J = 7.0 Hz, OH), 4.42 (ddd, 1 H, J = 8.7, 7.0, 5.7 Hz, H-3), 6.88 (t, 1 H, J = 7.7 Hz, H-5), 7.28 (d, 2 H, J = 8.0 Hz, *p*-Tol), 7.71 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, *p*-Tol).

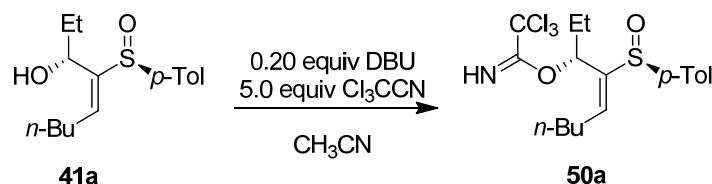
4.9.5. SÍNTESIS DE TRICLOROACETIMIDATOS ALÍLICOS.

4.9.5.1. Procedimiento general de síntesis.

Sobre una disolución fría (0 °C) del alcohol alílico correspondiente en CH_3CN (10.0 mL/mmol), se añadió DBU (0.20 equiv) y tricloroacetnitrilo (5.0 equiv). La mezcla se agitó durante 15 minutos dejando subir gradualmente la temperatura hasta comprobar por CCF la desaparición total del sustrato de partida. El disolvente se concentró a presión reducida para dar un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

¹⁴ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Méndez, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1247-1249.

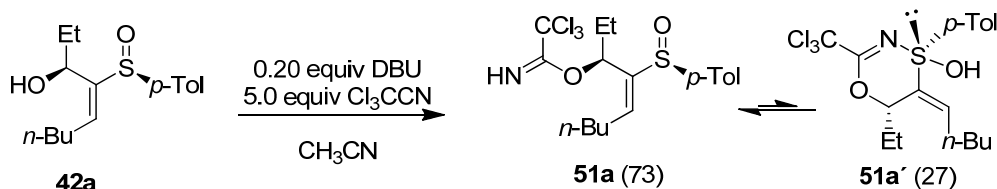
4.9.5.2. Síntesis de (+)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (3*R*,4*E*,*S_S*)-4-(*p*-tolilsulfinil)non-4-en-3-ilo, **50a**.



A partir del hidroxi vinil sulfóxido **41a** (10 mg, 0.02 mmol, 1.0 equiv), DBU (7 μL , 7 mg, 0.047 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (118 μL , 170 mg, 1.17 mmol, 5.0 equiv) en 0.2 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (10-60% EtOAc-hexano) se obtuvo una fracción pura de **50a** (95 mg, 95%) como aceite incoloro.

Datos de **50a**: R_f 0.36 (50% Et₂O-hexano). $[\alpha]_D^{20} +145.7$ ($c = 2.98$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.83 (t, 3 H, $J = 7.4$ Hz, H-1), 0.89 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, H-9), 1.30-1.50 (m, 5 H, H-2a, H-7, H-8), 1.88-1.99 (m, 1 H, H-2b), 2.34 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.45 (q, 2 H, $J = 7.5$ Hz, H-6), 5.28 (dd 1 H, $J = 8.8$, 5.5 Hz, H-3), 6.61 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, H-5), 7.21 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*-Tol), 7.49 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol), 8.15 (s, 1 H, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 10.2 (C-1), 13.9 (C-9), 21.4 (CH_3 *p*-Tol), 22.5 (C-7), 27.0 (C-2), 28.7 (C-6), 31.1 (C-8), 75.7 (C-3), 91.2 (CCl_3), 125.9 (2 x *p*-Tol), 129.8 (2 x *p*-Tol), 138.8 (*p*-Tol), 140.1 (C-5), 141.65 (*p*-Tol), 141.67 (C-4), 161.2 (C=NH). IR (película): 3391, 3055, 2961, 2929, 2873, 2735, 1641, 1597, 1493, 1463, 1378, 1267, 1209, 1179, 1081, 1013, 979, 810 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.0666, encontrado 424.0679.

4.9.5.3. Síntesis de (-)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (3*S*,4*E*,*S_S*)-4-(*p*-tolilsulfinil)non-4-en-3-ilo, **51a**.



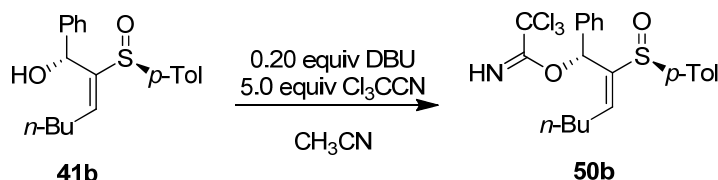
A partir del hidroxi vinil sulfóxido **42a** (66 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv), DBU (7 μL , 7 mg, 0.047 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (118 μL , 170 mg, 1.17 mmol, 5.0 equiv) en 2.4 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) se obtuvo **51a** (95 mg, 95%) como aceite incoloro, en equilibrio con el sulfurano **51a'** en proporción 73:27.

Datos de **51a** (de la mezcla): R_f 0.32 (50% Et₂O-hexano). $[\alpha]_D^{20} -43.3$ ($c = 3.10$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 0.76 (t, 3 H, $J = 7.4$ Hz, H-1), 0.90 (t, 3 H, $J = 7.4$ Hz, H-9), 1.19-1.22 (m, 1 H, H-2a), 1.34-1.40 (m, 3 H, H-2b, H-7), 1.47-1.51 (m, 2 H, H-8), 2.32 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.38-2.41 (m, 2 H, H-6), 5.57 (dd, 1 H, $J = 9.1$, 5.4 Hz, H-3), 6.56 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, H-5), 7.23 (d, 2

H, $J = 7.9$ Hz, *p*-Tol), 7.55 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 8.29 (s, 1 H, NH). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 10.1 (C-1), 13.88 (C-9), 21.44 (CH_3 *p*-Tol), 22.4 (C-7), 27.4 (C-2), 28.4 (C-6), 31.1 (C-8), 76.5 (C-3), 91.3 (CCl_3), 126.1 (2 x *p*-Tol), 129.8 (2 x *p*-Tol), 136.0 (C-5), 140.4 y 141.7 y 141.9 (2 x *p*-Tol y C-4), 161.2 (C=NH). IR (película): 3400, 2961, 2929, 2873, 1722, 1640, 1493, 1463, 1378, 1304, 1209, 1179, 1081, 1013, 979, 810 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.0666, encontrado 424.0676.

Datos parciales de **51a'** (de la mezcla): ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 0.42 (m, 1 H, H-2a), 0.72 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz, H-1), 0.95 (t, 3 H, $J = 7.4$ Hz, H-9), 1.34-1.40 (m, 2 H, H-7), 1.47-1.51 (m, 2 H, H-8), 1.72-1.78 (m, 2 H, H-2b), 2.31 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.44-2.52 (m, 2 H, H-6), 4.66 (dd, 1 H, $J = 11.0$, 2.3 Hz, H-3), 6.61 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, H-5), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, *p*-Tol), 7.45 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 9.78 (s, 1 H, SOH). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 10.9 (C-1), 13.86 (C-9), 21.37 (CH_3 *p*-Tol), 22.4 y 29.2 y 29.4 y 30.9 (C-2 y C-6 y C-7 y C-8), 71.9 (C-3), 91.3 (CCl_3), 123.9 (2 x *p*-Tol), 130.1 (2 x *p*-Tol), 137.7 y 138.4 y 142.7 (2 x *p*-Tol y C-4), 145.1 (C-5), 158.2 (C=N).

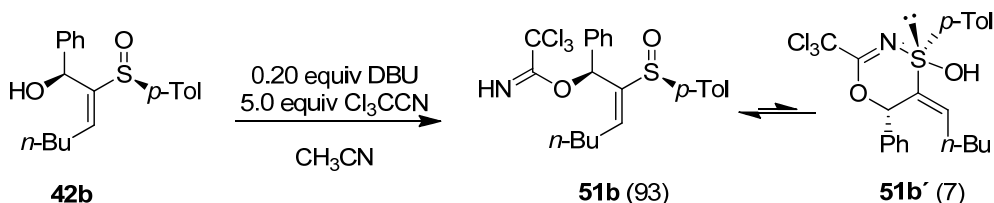
4.9.5.4. Síntesis de (+)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (1*R*,2*E*,*S*₃)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)hept-2-en-1-ilo, **50b**.



A partir del hidroxi vinil sulfóxido **41b** (61.6 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv), DBU (6 μL , 6 mg, 0.038 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (94 μL , 135 mg, 0.938 mmol, 5.0 equiv) en 1.9 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et_2O -hexano) se obtuvo una fracción pura de **50b** (84 mg, 95%) como aceite incoloro.

Datos de **50b**: R_f 0.35 (50% Et_2O -hexano). $[\alpha]_D^{20} +121.9$ ($c = 1.86$). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 0.79 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, H-7), 1.15-1.30 (m, 3 H, H-5a, H-6), 1.31-1.41 (m, 1 H, H-5b), 2.14-2.24 (m, 1 H, H-4a), 2.26-2.34 (m, 1 H, H-4b), 2.34 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 6.73 (s, 1 H, H-1), 6.74 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H-3), 7.20-7.29 (m, 7 H, Ar), 7.49 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol), 8.18 (s, 1 H, NH). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 13.8 (C-7), 21.3 (CH_3 *p*-Tol), 22.3 (C-6), 28.6 (C-4), 30.5 (C-5), 72.7 (C-1), 91.0 (CCl_3), 125.4 (2 x Ar), 125.6 (2 x Ar), 127.5 (Ar), 128.2 (2 x Ar), 129.8 (2 x Ar), 137.4 (Ar), 139.5 (Ar), 141.4 (Ar), 142.9 (C-3), 143.2 (C-2), 160.5 (C=NH). IR (película): 3435, 2958, 2928, 2860, 1668, 1597, 1494, 1282, 1180, 1082, 1059, 996, 834, 795, 744, 697, 650 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.0666, encontrado 472.0652.

4.9.5.5. Síntesis de (+)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (1*S*,2*E*,*S*₃)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)hept-2-en-1-ilo, **51b**.

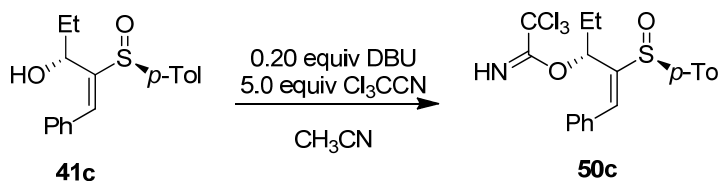


A partir del hidroxi vinil sulfóxido **42b** (66 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv), DBU (7 μL , 7 mg, 0.047 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (118 μL , 170 mg, 1.17 mmol, 5.0 equiv) en 2.4 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et_2O -hexano) se obtuvo **51b** (95 mg, 95%) como aceite incoloro, en equilibrio con el sulfurano **51b'** en proporción 93:7.

Datos de **51b** (de la mezcla): R_f 0.31 (50% Et_2O -hexano). $[\alpha]_D^{20} +135.4$ ($c = 2.59$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 0.85 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, H-7), 1.27-1.33 (m, 2 H, H-6), 1.41-1.49 (m, 2 H, H-5), 2.27 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.33-2.41 (m, 2 H, H-4), 6.75-6.77 (m, 1 H, H-1), 6.76 (t, 1 H, $J = 3.8$ Hz, H-3), 6.96-7.12 (m, 7 H, Ar), 7.33 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol), 8.38 (s, 1 H, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 13.8 (C-7), 21.3 (CH_3 *p*-Tol), 22.4 y 28.7 y 30.8 (C-4 y C-5 y C-6), 74.5 (C-1), 91.1 (CCl_3), 125.7 (2 x Ar), 125.9 (2 x Ar), 127.5 (Ar), 128.1 (2 x Ar), 129.5 (2 x Ar), 136.6 (Ar), 138.4 (C-3), 139.5 y 141.5 y 141.6 (2 x Ar y C-2), 160.8 (C=NH). IR (película): 3435, 3345, 2958, 2928, 1668, 1494, 1450, 1282, 1082, 1059, 996, 834, 795, 744, 697, 650 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.0666, encontrado 472.0667.

Datos parciales de **51b'** (de la mezcla): $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 0.77 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, H-7), 1.27-1.33 (m, 2H, H-6), 1.41-1.49 (m, 2 H, H-5), 2.27 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.33-2.41 (m, 2 H, H-4), 6.75 (d, 1 H, $J = 3.9$ Hz, H-1), 6.83 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, H-3), 6.96-7.12 (m, 7 H, Ar), 7.42 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol), 9.98 (s, 1 H, SOH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 13.8 (C-7), 21.3 (CH_3 *p*-Tol), 22.4 y 29.8 y 30.4 (C-4 y C-5 y C-6), 70.6 (C-1), 91.1 (CCl_3), 124.3 (2 x Ar), 126.4 (2 x Ar), 127.5 (Ar), 128.1 (2 x Ar), 130.0 (2 x Ar), 136.6 (Ar), 138.4 (C-3), 139.5 y 141.5 y 141.6 (2 x Ar y C-2), 160.8 (C=N).

4.9.5.6. Síntesis de (+)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (3*R*,1*E*,*S*₃)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)pent-1-en-3-ilo, **50c**.

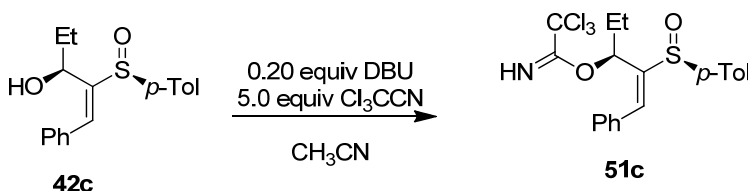


A partir del hidroxi vinil sulfóxido **41c** (63 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv), DBU (6 μL , 7 mg, 0.042 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (105 μL , 151 mg, 1.049 mmol, 5.0 equiv) en 2.1 mL de CH_3CN ,

siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) se obtuvo una fracción pura de **50c** (88 mg, 95%) como aceite incoloro.

Datos de **41c**: R_f 0.30 (50% Et₂O-hexano). $[\alpha]^{20}_D +112.6$ ($c = 2.05$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.78 (t, 3 H, $J = 7.4$ Hz, H-5), 1.58 (dq, 1 H, $J = 14.9, 7.4$ Hz, H-4a), 2.00 (dq, 1 H, $J = 14.9, 7.4$ Hz, H-4b), 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 5.73 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, H-3), 7.23 (d, 2 H, $J = 7.6$ Hz, Ar), 7.33-7.39 (m, 3 H, Ar), 7.57-7.61 (m, 4 H, Ar), 7.71 (s, 1 H, H-1), 8.25 (s, 1 H, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 9.8 (C-5), 21.4 (CH₃ *p*-Tol), 24.7 (C-4), 75.5 (C-3), 126.5 (2 x Ar), 128.5 (2 x Ar), 129.0 (Ar), 129.7 (2 x Ar), 129.9 (2 x Ar), 133.9 (Ar), 135.8 (C-1), 139.9 y 142.0 y 142.7 (2 x Ar y C-2), 161.1 (C=NH). IR (película): 3391, 2968, 2927, 2875, 1716, 1634, 1597, 1493, 1448, 1398, 1375, 1209, 1179, 1081, 1027, 1012, 979, 927, 826, 810, 759, 695 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₂₀H₂₁Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 444.0353, encontrado 444.0349.

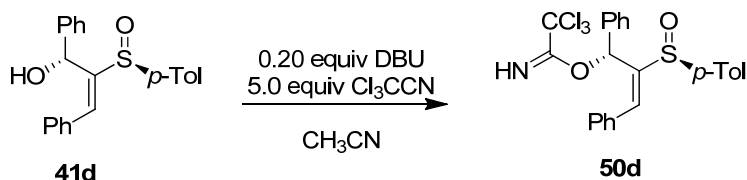
4.9.5.7. Síntesis de (+)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (3*S*,1*E*,*S*_s)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)pent-1-en-3-ilo, **51c**.



A partir del hidroxi vinil sulfóxido **42c** (51 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv), DBU (5 μ L, 5 mg, 0.034 mmol, 0.20 equiv) y Cl₃CCN (86 μ L, 123 mg, 0.849 mmol, 5.0 equiv) en 1.7 mL de CH₃CN, siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) se obtuvo una fracción pura de **51c** (72 mg, 96%) como aceite incoloro.

Datos de **51c**: R_f 0.28 (50% Et₂O-hexano). $[\alpha]^{20}_D +15.3$ ($c = 1.14$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.74 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, H-5), 1.20-1.37 (m, 2 H, H-4), 2.38 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 5.85 (dd, 1 H, $J = 9.2, 5.1$ Hz, H-3), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.30-7.41 (m, 3 H, Ar), 7.50 (d, 2 H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.56 (s, 1 H, H-1), 7.66 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, Ar), 8.35 (s, 1 H, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 10.3 (C-5), 21.5 (CH₃ *p*-Tol), 26.4 (C-4), 77.7 (C-3), 91.2 (CCl₃), 126.8 (2 x Ar), 128.6 (2 x Ar), 128.7 (Ar), 129.4 (2 x Ar), 129.9 (2 x Ar), 130.9 (C-1), 134.3 y 140.4 y 142.5 y 143.5 (3 x Ar y C-2), 161.2 (C=NH). IR (película): 3392, 2968, 2928, 2875, 1716, 1635, 1493, 1448, 1209, 1180, 1081, 1027, 1012, 979, 826, 810, 695 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₂₀H₂₁Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 444.0353, encontrado 444.0354.

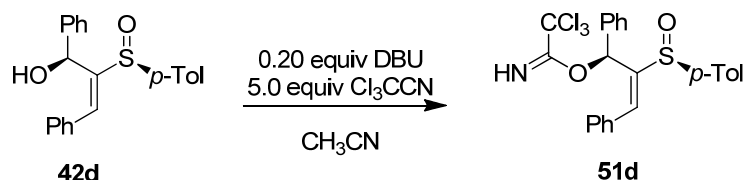
4.9.5.8. Síntesis de (+)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (1*R*,2*E*,*S_S*)-1,3-difenil-2-(*p*-tolilsulfinil)prop-2-en-1-ilo, 50d.



A partir del hidroxi vinil sulfóxido **41d** (66 mg, 0.189 mmol, 1.0 equiv), DBU (6 μL , 6 mg, 0.038 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (95 μL , 137 mg, 0.947 mmol, 5.0 equiv) en 1.9 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et_2O -hexano) se obtuvo una fracción pura de **50d** (88 mg, 95%) como aceite incoloro.

Datos de **50d**: R_f 0.26 (50% Et_2O -hexano). $[\alpha]_D^{20} +95.6$ ($c = 2.18$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.31 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 6.97 (s, 1 H, H-1), 7.00-7.02 (m, 2 H, Ar), 7.15-7.17 (m, 3 H, Ar), 7.19 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, Ar), 7.26-7.29 (m, 3 H, Ar), 7.36-7.39 (m, 2 H, Ar), 7.50 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, Ar), 7.83 (s, 1 H, H-3), 8.35 (s, 1 H, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 21.4 (CH_3 *p*-Tol), 74.8 (C-1), 90.8 (CCl_3), 125.6 (2 x Ar), 127.1 (2 x Ar), 128.0 (Ar), 128.3 (2 x Ar), 128.5 (2 x Ar), 129.1 (Ar), 129.4 (2 x Ar), 130.0 (2 x Ar), 133.5 (Ar), 135.9 (Ar), 136.3 (C-3), 139.7 y 142.2 y 143.2 (2 x Ar y C-2), 160.3 (C=NH). IR (película): 3445, 3336, 3265, 3087, 3059, 3028, 2920, 1673, 1596, 1494, 1448, 1336, 1283, 1059, 1035, 996, 837, 796, 745, 696 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NNaO}_2\text{S}$ $[M+\text{Na}]^+$ 514.0178, encontrado 514.0176.

4.9.5.9. Síntesis de (–)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (1*S*,2*E*,*S_S*)-1,3-difenil-2-(*p*-tolilsulfinil)prop-2-en-1-ilo, 51d.

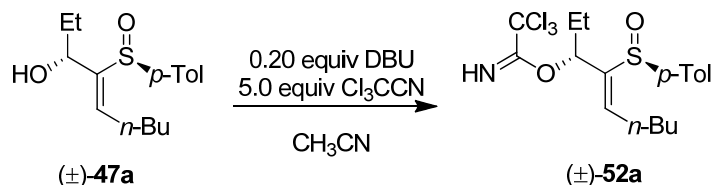


A partir del hidroxi vinil sulfóxido **42d** (61 mg, 0.175 mmol, 1.0 equiv), DBU (6 μL , 5 mg, 0.035 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (88 μL , 126 mg, 0.875 mmol, 5.0 equiv) en 1.8 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et_2O -hexano) se obtuvo una fracción pura de **51d** (80 mg, 93%) como aceite incoloro.

Datos de **51d**: R_f 0.28 (50% Et_2O -hexano). $[\alpha]_D^{20} -14.4$ ($c = 1.40$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 2.23 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 6.89-6.99 (m, 6 H, Ar), 7.03-7.07 (m, 1 H, Ar), 7.22 (s, 1 H, H-1), 7.29-7.36 (m, 5 H, Ar), 7.46 (d, 2 H, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.79 (s, 1 H, H-3), 8.51 (s, 1 H, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 21.3 (CH_3 *p*-Tol), 75.8 (C-1), 91.0 (CCl_3), 125.8 (2 x Ar), 127.3 (Ar), 127.9 (2 x Ar), 128.7 (2 x Ar), 128.8 (Ar), 129.3 (2 x Ar), 129.4 (2 x Ar), 133.1 (C-3), 133.8 y 135.3 y 139.4 y 141.8 y 142.5 (4 x Ar y C-2), 160.7 (C=NH). IR (película): 3439, 3341, 3266, 3059,

3029, 2920, 1670, 1596, 1494, 1448, 1336, 1267, 1059, 995, 837, 796, 744, 696, 646 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 492.0353, encontrado 492.0356.

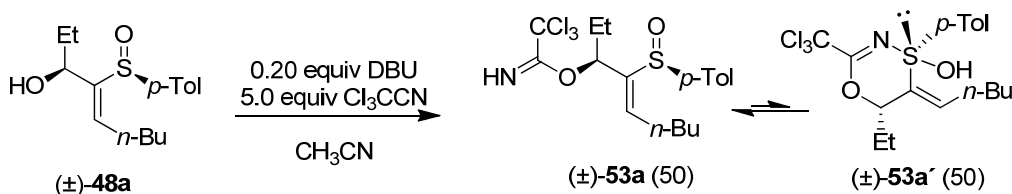
4.9.5.10. Síntesis de (\pm)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (3*R*,4*Z*,*S*₅)-4-(*p*-tolilsulfinil)non-4-en-3-ilo, (\pm)-52a.



A partir del hidroxi vinil sulfóxido (\pm)-47a (44 mg, 0.157 mmol, 1.0 equiv), DBU (5 μL , 5 mg, 0.031 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (79 μL , 113 mg, 0.785 mmol, 5.0 equiv) en 1.6 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (10-60% EtOAc-hexano) se obtuvo una fracción pura de (\pm)-52a (63 mg, 94%) como aceite incoloro.

Datos de (\pm)-52a: R_f 0.36 (50% Et_2O -hexano). **^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), COSY** δ 0.91 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, H-1), 0.92 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H-9), 1.33-1.41 (m, 2 H, H-8), 1.43-1.51 (m, 2 H, H-7), 1.81-1.92 (m, 1 H, H-2a), 1.88-1.99 (m, 1 H, H-2b), 2.36 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.52 (dq, 2 H, J = 14.1, 7.0 Hz, H-6a), 2.71 (dq, 2 H, J = 14.7, 7.3 Hz, H-6b), 5.36 (dd, 1 H, J = 8.8, 5.5 Hz, H-3), 6.40 (t, 1 H, J = 7.7 Hz, H-5), 7.24 (d, 2 H, J = 8.0 Hz, *p*-Tol), 7.44 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*-Tol), 7.89 (s, 1 H, NH). **^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC** δ 9.5 (C-1), 13.8 (C-9), 21.3 (CH_3 *p*-Tol), 22.2 (C-8), 28.3 (C-6), 29.5 (C-2), 31.4 (C-7), 74.8 (C-3), 91.4 (CCl_3), 124.7 (2 x *p*-Tol), 129.5 (2 x *p*-Tol), 138.9 (*p*-Tol), 140.2 (C-5), 140.6 (*p*-Tol), 142.4 (C-4), 160.4 (C=NH). **IR** (película): 3055, 2964, 2933, 2875, 1667, 1493, 1283, 1080, 1044, 1015, 978, 830, 794 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 424.0666, encontrado 424.0663.

4.9.5.11. Síntesis de (\pm)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (3*S*,4*Z*,*S*₅)-4-(*p*-tolilsulfinil)non-4-en-3-ilo, (\pm)-53a.



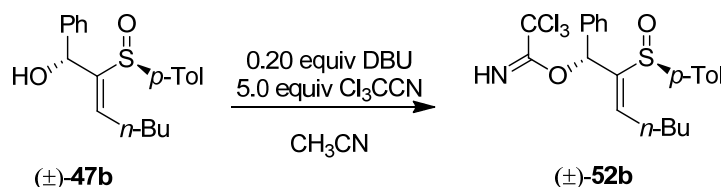
A partir del hidroxi vinil sulfóxido (\pm)-48a (44 mg, 0.157 mmol, 1.0 equiv), DBU (5 μL , 5 mg, 0.031 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (79 μL , 1130 mg, 0.785 mmol, 5.0 equiv) en 1.6 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et_2O -hexano) se obtuvo (\pm)-53a (65 mg, 97%) como aceite incoloro, en equilibrio con el sulfurano 53a' en proporción 50:50.

Datos de (\pm)-53a (de la mezcla): R_f 0.32 (50% Et_2O -hexano). **^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), COSY** δ 0.72 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-1), 0.90 (t, 3 H, J = 7.2 Hz, H-9), 1.06-1.24 (m, 2 H, H-2), 1.30-

1.40 (m, 2 H, H-8), 1.43-1.48 (m, 2 H, H-7), 2.39 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.42-2.52 (m, 1 H, H-6a), 2.70-2.81 (m, 1 H, H-6b), 5.75 (dd, 1 H, $J = 7.8, 4.0$ Hz, H-3), 6.35 (t, 1 H, $J = 6.3$ Hz, H-5), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*-Tol), 7.43 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, *p*-Tol), 8.40 (s, 1 H, NH). **¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC** δ 9.2 (C-1), 13.82 (C-9), 21.4 (CH₃ *p*-Tol), 22.1 (C-7), 28.4 (C-2), 31.0 (C-6), 31.3 (C-8), 72.6 (C-3), 91.6 (CCl₃), 123.9 (2 x *p*-Tol), 129.8 (2 x *p*-Tol), 139.1 (C-5), 140.7 y 141.6 y 143.1 (2 x *p*-Tol y C-4), 160.5 (C=NH). **IR** (película): 3448, 3220, 2962, 2932, 2874, 1679, 1643, 1492, 1463, 1381, 1288, 1081, 1036, 1015, 984, 837, 795, 714, 637 cm⁻¹. **EMAR** (ES) m/z calculado para C₁₈H₂₅Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 424.0666, encontrado 424.0684.

Datos parciales de (\pm)-**53a'** (de la mezcla): **¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY** δ 0.54-0.61 (m, 1 H, H-2a), 0.64 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, H-1), 0.92 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, H-9), 1.30-1.40 (m, 3 H, H-8 y H-2b), 1.43-1.48 (m, 2 H, H-7), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.42-2.52 (m, 1 H, H-6a), 2.70-2.81 (m, 1 H, H-6b), 4.78 (dd, 1 H, $J = 9.8, 2.5$ Hz, H-3), 6.41 (t, 1 H, $J = 6.6$ Hz, H-5), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*-Tol), 7.42 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, *p*-Tol), 9.57 (s, 1 H, SOH). **¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC** δ 10.4 (C-1), 13.77 (C-9), 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 22.1 y 28.5 y 31.0 y 31.2 (C-2 y C-6 y C-7 y C-8), 70.3 (C-3), 91.6 (CCl₃), 123.6 (2 x *p*-Tol), 130.2 (2 x *p*-Tol), 137.8 (*p*-Tol), 139.9 (*p*-Tol), 141.4 (C-5), 143.2 (C-4), 157.5 (C=N). **NOESY 1D (CDCl₃, 400 MHz)**: entre SOH-H3 11.0%.

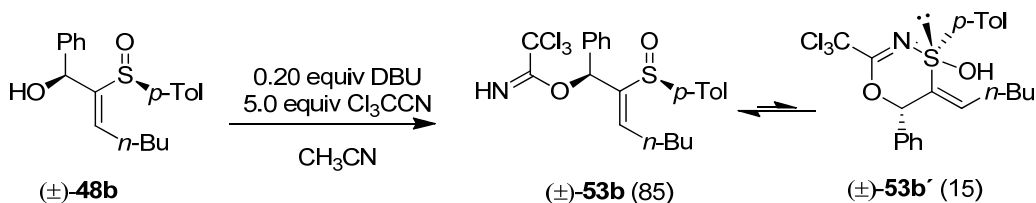
4.9.5.12. Síntesis de (\pm)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (1*R*,2*Z*,*S*₅)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)hept-2-en-1-ilo, (\pm)-**52b**.



A partir del hidroxi vinil sulfóxido (\pm)-**47b** (52 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv), DBU (5 μ L, 5 mg, 0.031 mmol, 0.20 equiv) y Cl₃CCN (79 μ L, 114 mg, 0.787 mmol, 5.0 equiv) en 1.6 mL de CH₃CN, siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) se obtuvo una fracción pura de (\pm)-**52b** (70 mg, 95%) como aceite incoloro.

Datos de (\pm)-**52b**: R_f 0.30 (50% Et₂O-hexano). **¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY** δ 0.87 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, H-7), 1.25-1.32 (m, 2 H, H-6), 1.35-1.43 (m, 2 H, H-5), 2.34 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.50 (dq, 1 H, $J = 14.8, 7.4$ Hz, H-4a), 2.67 (dq, 1 H, $J = 14.2, 7.0$ Hz, H-4b), 6.21 (dd, 1 H, $J = 8.4, 7.2$ Hz, H-3), 6.82 (s, 1 H, H-1), 7.22-7.40 (m, 7 H, Ar), 7.49 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol), 8.09 (s, 1 H, NH). **¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC** δ 13.8 (C-7), 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 22.2 (C-6), 28.7 (C-4), 31.0 (C-5), 71.7 (C-3), 91.1 (CCl₃), 124.5 (2 x Ar), 125.8 (2 x Ar), 127.7 (Ar), 128.4 (2 x Ar), 129.8 (2 x Ar), 138.7 (Ar), 139.1 (Ar), 140.8 (Ar), 144.1 (C-2), 145.5 (C-1), 160.1 (C=NH). **IR** (película): 3344, 3060, 3033, 2958, 2929, 2872, 2860, 1667, 1603, 1493, 1453, 1284, 1272, 1081, 1067, 1046, 986, 830, 795, 741, 702, 649 cm⁻¹. **EMAR** (ES) m/z calculado para C₁₈H₂₅Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 472.0666, encontrado 472.0651.

4.9.5.13. Síntesis de (\pm)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (1*S*,2*Z*,*S*₃)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)hept-2-en-1-ilo, (\pm)-53b.

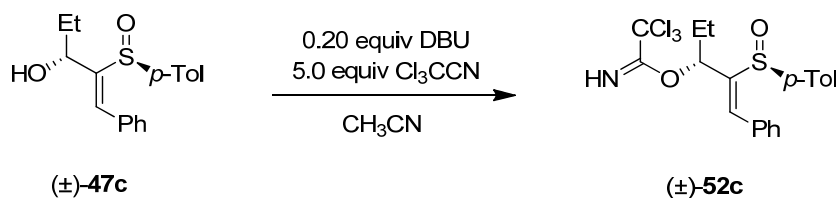


A partir del hidroxi vinil sulfóxido (\pm)-48b (83 mg, 0.251 mmol, 1.0 equiv), DBU (8 μ L, 8 mg, 0.05 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (126 μ L, 181 mg, 1.26 mmol, 5.0 equiv) en 2.5 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et_2O -hexano) se obtuvo (\pm)-53b (115 mg, 97%) como aceite incoloro, en equilibrio con el sulfurano (\pm)-53b' en proporción 85:15.

Datos de (\pm)-53b (de la mezcla): R_f 0.25 (50% Et_2O -hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 0.93 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, H-7), 1.36-1.42 (m, 2 H, H-6), 1.45-1.55 (m, 2 H, H-5), 2.32 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.44-2.50 (m, 1 H, H-4a), 2.76-2.82 (m, 1 H, H-4b), 6.44 (ddd, 1 H, $J = 9.1, 6.4, 0.6$ Hz, H-3), 6.72 (s, 1 H, H-1), 6.92 (d, 2 H, $J = 7.1$ Hz, *p*-Tol), 7.00-7.13 (m, 5 H, Ar), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol), 8.41 (s, 1 H, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 13.8 (C-7), 21.2 (CH_3 *p*-Tol), 22.2 (C-6), 28.6 (C-4), 31.2 (C-5), 73.2 (C-1), 91.3 (CCl_3), 124.18 (2 x Ar), 126.8 (2 x Ar), 127.7 (Ar), 127.97 (2 x Ar), 129.5 (2 x Ar), 137.6 y 139.0 y 140.5 y 141.6 (3 x Ar y C-2), 143.3 (C-3), 160.2 (C=NH). IR (película): 3405, 3057, 3034, 2958, 2930, 2872, 2861, 1711, 1668, 1493, 1456, 1281, 1081, 1047, 985, 832, 796, 737, 701, 648 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.0666, encontrado 472.0638.

Datos parciales de (\pm)-53b' (de la mezcla): $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 0.95 (t, 3 H, $J = 6.5$ Hz, H-7), 1.36-1.42 (m, 2 H, H-6), 1.45-1.55 (m, 2 H, H-5), 2.31 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 5.97 (s, 1 H, H-1), 6.73 (t, 1 H, $J = 6.4$ Hz, H-3), 6.92 (d, 2 H, $J = 7.1$ Hz, *p*-Tol), 7.00-7.13 (m, 5 H, Ar), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol), 9.65 (s, 1 H, SOH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 14.1 (C-7), 22.2 (CH_3 *p*-Tol), 22.6 (C-6), 28.8 (C-4), 31.5 (C-5), 70.3 (C-1), 91.3 (CCl_3), 124.15 (2 x Ar), 126.5 (2 x Ar), 127.7 (Ar), 128.0 (2 x Ar), 129.8 (2 x Ar), 137.6 y 139.0 y 140.5 y 141.6 (3 x Ar y C-2), 143.4 (C-3), 157.2 (C=N).

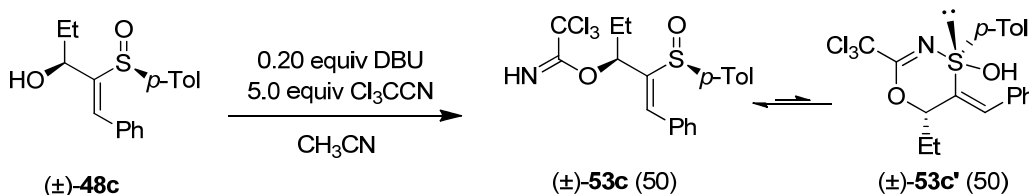
4.9.5.14. Síntesis de (\pm)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (3*R*,1*Z*,*S*₃)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)pent-1-en-3-ilo, (\pm)-52c.



A partir del hidroxi vinil sulfóxido (\pm)-**47c** (24 mg, 0.115 mmol, 1.0 equiv), DBU (3 μ L, 0.023 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (57 μ L, 0.573 mmol, 5.0 equiv) en 1.1 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (1-10% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) se obtuvo una fracción pura de (\pm)-**52c** (25.3 mg, 50%) como aceite blanco.

Datos de (\pm)-**52c**: R_f 0.40 (5% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.00 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-5), 1.91-2.05 (m, 1 H, H-4a), 2.04-2.21 (m, 1 H, H-4b), 2.36 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 5.51 (dd, 1 H, J = 7.8, 4.4 Hz, H-3), 7.20-7.25 (m, 2 H, Ar), 7.31-7.48 (m, 6 H, Ar y H-1), 7.49-7.57 (m, 2 H, Ar), 7.96 (s, 1 H, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 9.7 (C-5), 21.5 (CH_3 *p*-Tol), 30.2 (C-4), 75.6 (C-3), 91.6 (CCl_3), 125.1 (2 x Ar), 128.7 (2 x Ar), 129.2, 129.8 (2 x Ar), 130.0 (2 x Ar), 133.8, 137.5 (C-1), 138.7, 141.0, 143.7, 160.6 (C=NH). IR (película): 3055, 3025, 2971, 2923, 2877, 1667, 1492, 1447, 1348, 1311, 1286, 1079, 1046, 1016, 979, 829, 794, 752, 696, 644 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.0353, encontrado 444.0359.

4.9.5.15. Síntesis de (\pm)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (3*S*,1*Z*,*S*₅)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)pent-1-en-3-ilo, (\pm)-**53c**.

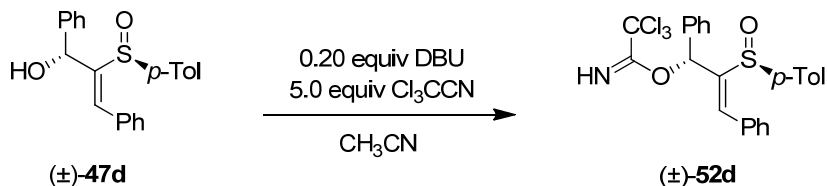


A partir del hidroxi vinil sulfóxido (\pm)-**48c** (16 mg, 0.077 mmol, 1.0 equiv), DBU (2 μ L, 0.0153 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (38 μ L, 0.382 mmol, 5.0 equiv) en 0.8 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (5-20% EtOAc -hexano) se obtuvo (\pm)-**53c** (28 mg, 83%) como aceite incoloro, en equilibrio con el sulfurano (\pm)-**53c'** en proporción 50:50.

Datos de (\pm)-**53c** (de la mezcla): R_f = 0.40 (5% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.80 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-5), 1.11-1.41 (m, 1 H, H-4a), 1.59-1.42 (m, 1 H, H-4b), 2.42 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 5.97 (dd, 1 H, J = 8.2, 3.7 Hz, H-3), 7.20-7.57 (m, 10 H, Ar y H-1), 8.49 (s, 1 H, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 9.6 (C-7), 21.6 (CH_3 *p*-Tol), 29.2 (C-6), 71.0 (C-5), 124.3 (2 x Ar), 128.9 (2 x Ar), 129.3, 130.0, 130.15 (2 x Ar), 130.19 (2 x Ar), 130.3, 133.1, 136.5 (C-1), 138.7, 141.2, 143.7, 160.8 (C=NH). IR (película): 3054, 2973, 2926, 2878, 2851, 1679, 1597, 1492, 1448, 1290, 1266, 1080, 1034, 1015, 984, 923, 904, 838, 809, 796, 737, 714, 703, 639, 628 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.0353, encontrado 444.0345.

Datos parciales de (\pm)-**53c'** (de la mezcla): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.74 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-5), 1.11-1.41 (m, 1 H, H-4a), 1.42-1.59 (m, 1 H, H-4b), 2.37 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 4.99 (dd, 1 H, J = 9.8, 2.2 Hz, H-3), 7.20-7.57 (m, 10 H, Ar y H-1), 9.73 (s, 1 H, SOH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 10.8 (C-7), 21.7 (CH_3 *p*-Tol), 29.9 (C-6), 72.8 (C-5), 124.4 (2 x Ar), 129.0 (2 x Ar), 129.3, 130.0, 130.22 (2 x Ar), 130.5 (2 x Ar), 134.0, 137.6, 139.7 (C-1), 142.0, 144.7, 157.7 (C=N).

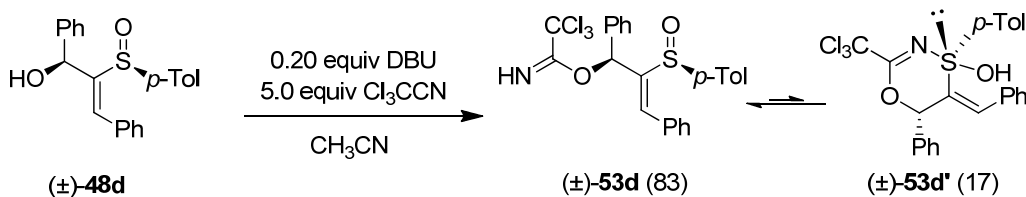
4.9.5.16. Síntesis de (\pm)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (1*R*,2*Z*,*S*_S)-1,3-difenil-2-(*p*-tolilsulfinil)prop-2-en-1-ilo, (\pm)-52d.



A partir del hidroxi vinil sulfóxido (\pm)-**47d** (10 mg, 0.029 mmol, 1.0 equiv), DBU (2 μ L, 0.006 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (14 μ L, 0.933 mmol, 5.0 equiv) en 0.2 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (1-5% EtOAc-hexano) se obtuvo una fracción pura de (\pm)-**51c** (8 mg, 76%) como aceite incoloro.

Datos de (\pm)-**52d**: R_f 0.40 (5% $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.34 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 6.98 (s, 1 H, H-1), 7.15-7.60 (m, 15 H, Ar y H-3), 8.10 (s, 1 H, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.5 (CH_3 *p*-Tol), 72.3, 77.4, 91.4 (CCl_3), 125.0 (2 x Ar), 126.1 (2 x Ar), 128.0, 128.7 (4 x Ar), 129.7 (2 x Ar), 130.1 (2 x Ar), 130.2 (2 x Ar), 133.5, 138.9 (C-3), 141.1, 142.5, 144.5, 160.2 (C=NH). **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{OS}$ $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_3\text{NO}]^+$ 331.1151, encontrado 331.1169.

4.9.5.17. Síntesis de (\pm)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (1*S*,2*Z*,*S*_S)-1,3-difenil-2-(*p*-tolilsulfinil)prop-2-en-1-ilo, (\pm)-53d.



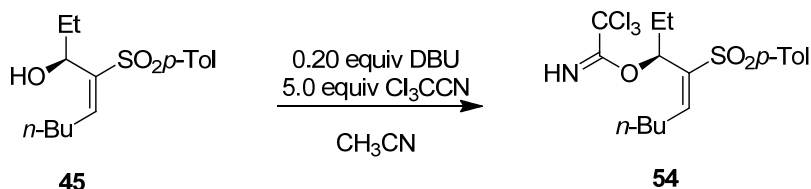
A partir del hidroxi vinil sulfóxido (\pm)-**48d** (65 mg, 0.187 mmol, 1.0 equiv), DBU (6 μ L, 0.0373 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (94 μ L, 0.933 mmol, 5.0 equiv) en 1.9 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (5-20% EtOAc-hexano) se obtuvo (\pm)-**53d** (40 mg, 78%) como aceite incoloro, en equilibrio con el sulfurano (\pm)-**53d'** en proporción 83:17.

Datos de (\pm)-**53d** (de la mezcla): R_f 0.30 (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.30 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 6.89 (s, 1 H, H-1), 6.92-7.60 (m, 15 H, Ar y H-3), 8.46 (s, 1 H, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.36 (CH_3 *p*-Tol), 73.3 (C-1), 91.5 (CCl_3), 124.6 (2 x Ar), 127.0 (2 x Ar), 128.0, 128.26 (2 x Ar), 128.8 (2 x Ar), 129.5, 129.7 (2 x Ar), 130.2 (2 x Ar), 133.7, 137.8, 138.7, 139.0, 140.8, 144.4, 160.3 (C=NH). **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492.0353, encontrado 492.0209.

Datos parciales de (\pm)-**53d'** (de la mezcla): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.03 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 6.15 (s, 1 H, H-1), 6.79-6.86 (m, 2 H, Ar), 6.92-7.60 (m, 12 H, Ar), 7.74 (s, 1 H, H-3), 9.74 (s,

1 H, SOH). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 21.40 (CH_3 *p*-Tol), 71.0 (C-1), 124.8 (2 x Ar), 126.1, 128.3 (2 x Ar), 128.5, 128.9 (2 x Ar), 130.1 (2 x Ar), 130.3 (2 x Ar), 132.9, 137.1, 140.3, 141.6, 142.1, 157.4 (C=N).

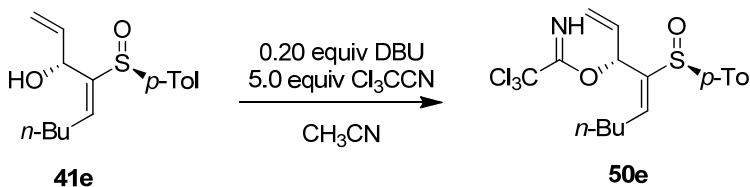
4.9.5.18. Síntesis de (-)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (3*S*,4*E*)-4-tosilnon-4-en-3-ilo, 54.



A partir de la hidroxi vinil sulfona **45** (25 mg, 0.084 mmol, 1.0 equiv), DBU (3 μL , 3 mg, 0.017 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (42 μL , 60 mg, 0.42 mmol, 5.0 equiv) en 0.9 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (10-60% Et_2O -hexano) se obtuvo una fracción pura de **54** (33 mg, 90%) como aceite incoloro.

Datos de **54**: R_f 0.36 (30% Et_2O -hexano). $[\alpha]_D^{20}$ -30.2 ($c = 1.50$). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 0.90 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, H-1), 0.95 (t, 3 H, $J = 7.4$ Hz, H-9), 1.32-1.50 (m, 4 H, H-7, H-8), 1.89 (dq, 1 H, $J = 14.5$, 7.4 Hz, H-2a), 2.01 (dq, 1 H, $J = 14.6$, 7.4 Hz, H-2b), 2.39 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.44-2.52 (m, 2 H, H-6), 5.62 (dd, 1 H, $J = 8.7$, 5.6 Hz, H-3), 7.09 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H-5), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*-Tol), 7.71 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol), 8.00 (s, 1 H, NH). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 10.2 (C-1), 13.9 (C-9), 21.6 (CH_3 *p*-Tol), 22.5 (C-7), 27.8 (C-2), 28.9 (C-6), 30.8 (C-8), 76.2 (C-3), 91.2 (CCl_3), 128.3 (2 x *p*-Tol), 129.5 (2 x *p*-Tol), 137.2 (*p*-Tol), 139.7 (C-4), 143.9 (*p*-Tol), 147.4 (C-5), 161.2 (C=NH). IR (película): 3400, 3055, 2961, 2929, 2873, 2735, 1722, 1640, 1597, 1493, 1463, 1378, 1304, 1267, 1209, 1179, 1081, 1013, 979, 810 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 459.0841, encontrado 459.0853.

4.9.5.19. Síntesis de (+)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (3*R*,4*E*,*S*_S)-4-(*p*-tolilsulfinil)nona-1,4-dien-3-ilo, 50e.

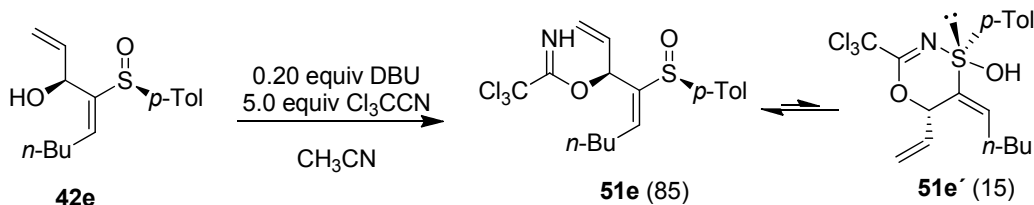


A partir del hidroxi vinil sulfóxido **41e** (65 mg, 0.235 mmol, 1.0 equiv), DBU (7 μL , 7 mg, 0.047 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (118 μL , 169 mg, 1.18 mmol, 5.0 equiv) en 2.4 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et_2O -hexano) se obtuvo una fracción pura de **50e** (89 mg, 90%) como aceite incoloro.

Datos de **50e**: R_f 0.39 (60% Et_2O -hexano). $[\alpha]_D^{20}$ +101.4 ($c = 1.53$). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, H-9), 1.29-1.38 (m, 2 H, H-8), 1.42-1.50 (m, 2 H, H-7), 2.34

(s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.39-2.45 (m, 2 H, H-6), 5.12 (ddd, 1 H, *J* = 10.7, 1.9, 0.9 Hz, H-1a), 5.14 (ddd, 1 H, *J* = 17.2, 1.8, 0.9 Hz, H-1b), 5.67 (ddd, 1 H, *J* = 17.2, 10.7, 4.4 Hz, H-2), 5.92 (dt, 1 H, *J* = 4.0, 1.8 Hz, H-3), 6.70 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H-5), 7.21 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz, *p*-Tol), 7.49 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol), 8.23 (s, 1 H, NH). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 13.9 (C-9), 21.4 (CH₃ *p*-Tol), 22.5 (C-8), 28.7 (C-6), 30.8 (C-7), 72.7 (C-3), 91.0 (CCl₃), 116.8 (C-1), 125.9 (2 x *p*-Tol), 129.8 (2 x *p*-Tol), 132.8 (C-2), 139.5 y 140.5 y 141.1 y 141.7 (2 x *p*-Tol y C-4 y C-5), 160.7 (C=NH). IR (película): 3345, 3034, 2958, 2928, 2872, 2860, 1713, 1667, 1597, 1578, 1515, 1493, 1465, 1379, 1275, 1179, 1082, 1044, 984, 824, 809, 796, 737, 648 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₁₈H₂₃Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 422.0510, encontrado 422.0526.

4.9.5.20. Síntesis de (+)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (3*S*,4*E*,*S*_S)-4-(*p*-tolilsulfinil)nona-1,4-dien-3-ilo, **51e**.



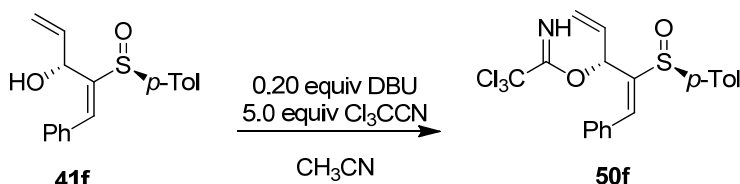
A partir del hidroxi vinil sulfóxido **42e** (70 mg, 0.252 mmol, 1.0 equiv), DBU (8 μ L, 8 mg, 0.05 mmol, 0.20 equiv) y Cl₃CCN (126 μ L, 182 mg, 1.26 mmol, 5.0 equiv) en 2.5 mL de CH₃CN, siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) se obtuvo **51e** (99 mg, 93%) como aceite incoloro, en equilibrio con el sulfurano **51e'** en proporción 85:15.

Datos de **51e** (de la mezcla): *R_f* 0.29 (60% Et₂O-hexano). [α]_D²⁰ +3.1 (*c* = 0.98). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.89 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, H-9), 1.30-1.40 (m, 2 H, H-8), 1.45-1.52 (m, 2 H, H-7), 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.31-2.43 (m, 2 H, H-6), 4.91 (d, 1 H, *J* = 10.4 Hz, H-1a), 5.01 (d, 1 H, *J* = 17.3 Hz, H-1b), 5.25 (ddd, 1 H, *J* = 16.9, 10.4, 5.3 Hz, H-2), 6.12 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, H-3), 6.64 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H-5), 7.22 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol), 7.52 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*-Tol), 8.36 (s, 1 H, NH). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 13.9 (C-9), 21.42 (CH₃ *p*-Tol), 22.5 (C-8), 28.5 (C-6), 30.8 (C-7), 73.7 (C-3), 91.1 (CCl₃), 116.8 (C-1), 125.9 (2 x *p*-Tol), 129.7 (2 x *p*-Tol), 132.46 (C-2), 138.7 (C-5), 139.7 y 140.6 y 141.8 (2 x *p*-Tol y C-4), 160.7 (C=NH). IR (película): 3345, 3039, 2958, 2927, 2872, 2860, 1713, 1667, 1597, 1515, 1493, 1465, 1275, 1082, 1044, 1015, 984, 934, 824, 809, 796, 737, 848 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₁₈H₂₃Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 422.0510, encontrado 422.0529.

Datos parciales de **51e'** (de la mezcla): ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.87 (t, 3 H, *J* = 6.9 Hz, H-9), 1.30-1.40 (m, 2 H, H-8), 1.45-1.52 (m, 2 H, H-7), 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.31-2.43 (m, 2 H, H-6), 4.91 (d, 1 H, *J* = 10.4 Hz, H-1a), 5.01 (d, 1 H, *J* = 17.3 Hz, H-1b), 5.25 (ddd, 1 H, *J* = 16.9, 10.4, 5.3 Hz, H-2), 5.34 (s ap, 1 H, H-3), 6.69 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz, H-5), 7.30 (d, 2 H, *J* = 8.2

Hz, *p*-Tol), 7.45 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 9.91 (s, 1 H, SOH). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 13.8 (C-9), 21.37 (CH_3 *p*-Tol), 22.4 (C-8), 29.1 (C-6), 30.6 (C-7), 69.2 (C-3), 91.1 (CCl_3), 116.8 (C-1), 124.2 (2 x *p*-Tol), 130.1 (2 x *p*-Tol), 132.55 (C-2), 137.5 (C-5), 140.8 y 141.7 y 146.7 (2 x *p*-Tol y C-4), 157.1 (C=N).

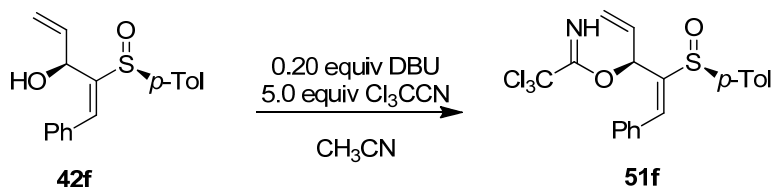
4.9.5.21. Síntesis de (+)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (3*R*,2*E*,*S*_S)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-1,4-dien-3-ilo, 50f.



A partir del hidroxi vinil sulfóxido **41f** (135 mg, 0.452 mmol, 1.0 equiv), DBU (14 μL , 14 mg, 0.09 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (227 μL , 327 mg, 2.26 mmol, 5.0 equiv) en 4.5 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et_2O -hexano) se obtuvo una fracción pura de **50f** (190 mg, 95%) como aceite incoloro.

Datos de **50f**: R_f 0.42 (50% Et_2O -hexano). $[\alpha]_D^{20} +47.3$ ($c = 1.50$). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 2.36 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 5.14 (ddd, 1 H, $J = 8.2, 1.8, 0.9$ Hz, H-5a), 5.16-5.18 (m, 1 H, H-5b), 5.75 (ddd, 1 H, $J = 17.0, 10.9, 4.9$ Hz, H-4), 6.32 (dt, 1 H, $J = 4.9, 1.7$ Hz, H-3), 7.23-7.25 (m, 2 H, Ar), 7.34-7.36 (m, 3 H, Ar), 7.51-7.54 (m, 2 H, Ar), 7.59 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol), 7.76 (s, 1 H, H-1), 8.35 (s, 1 H, NH). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 21.4 (CH_3 *p*-Tol), 73.3 (C-3), 90.9 (CCl_3), 118.6 (C-5), 126.7 (2 x Ar), 128.5 (2 x Ar), 129.3 (Ar), 129.9 (2 x Ar), 130.0 (2 x Ar), 131.4 (Ar), 133.5 (C-4), 136.4 (C-1), 139.6 y 141.5 y 142.2 (C-2 y 2 x Ar), 160.5 (C=NH). IR (película): 3341, 3058, 2924, 1716, 1667, 1597, 1515, 1493, 1448, 1284, 1081, 1041, 1014, 984, 929, 829, 809, 796, 696, 647 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442.0197, encontrado 422.0202.

4.9.5.22. Síntesis de (+)-2,2,2-Tricloroacetimidato de (3*S*,2*E*,*S*_S)-1-fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)penta-1,4-dien-3-ilo, 51f.



A partir del hidroxi vinil sulfóxido **42f** (135 mg, 0.452 mmol, 1.0 equiv), DBU (14 μL , 14 mg, 0.09 mmol, 0.20 equiv) y Cl_3CCN (227 μL , 327 mg, 2.26 mmol, 5.0 equiv) en 4.5 mL de CH_3CN , siguiendo el procedimiento general (15 min), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et_2O -hexano) se obtuvo una fracción pura de **51f** (190 mg, 95%) como aceite incoloro.

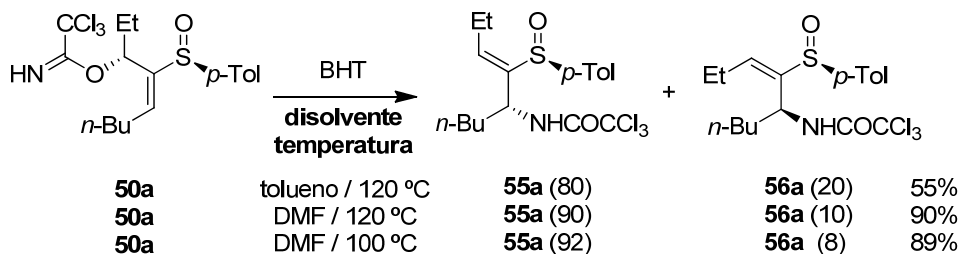
Datos de **51f**: R_f 0.38 (50% Et₂O-hexano). $[\alpha]_D^{20} +18.4$ ($c = 1.60$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz), COSY δ 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 4.86 (ddd, 1 H, $J = 10.5, 1.7, 0.9$ Hz, H-5a), 4.98 (ddd, 1 H, $J = 17.2, 1.7, 0.9$ Hz, H-5b), 5.32 (ddd, 1 H, $J = 17.2, 10.5, 5.1$ Hz, H-4), 6.48 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz, H-3), 7.23 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*-Tol), 7.32-7.38 (m, 3 H, Ar), 7.49-7.51 (m, 2 H, Ar), 7.62-7.64 (m, 3 H, H-1 y Ar), 8.42 (s, 1 H, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 21.5 (CH₃ *p*-Tol), 75.1 (C-3), 90.9 (CCl₃), 118.5 (C-5), 126.6 (2 x Ar), 128.5 (2 x Ar), 128.8 (Ar), 129.6 (2 x Ar), 129.8 (2 x Ar), 131.3 (Ar), 132.4 (C-4), 133.7 (C-1), 139.8 y 141.8 y 142.3 (C-2 y 2 x Ar), 160.5 (C=NH). IR (película): 3425, 3340, 3279, 3054, 3026, 2984, 2920, 1711, 1667, 1596, 1576, 1493, 1448, 1327, 1283, 1209, 1179, 1081, 1053, 980, 932, 832, 795, 695, 645 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₂₀H₁₉Cl₃NO₂S $[M+H]^+$ 442.0197, encontrado 422.0215.

4.9.6. TRANSPOSICIONES DE OVERMAN.

4.9.6.1. Procedimiento general para las transposiciones de Overman de los tricloroacetimidatos alílicos.

Un vial tipo Kimble, provisto de agitación, y bajo argón se cargó con una disolución del correspondiente tricloroacetimidato y un cristal de 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (BHT) en DMF anhidra (10 mL/mmol de tricloroacetimidato). El vial se introdujo en un baño de silicona precalentado (100 °C) siguiéndose la evolución de la reacción por CCF hasta la desaparición del sustrato de partida (1 d). La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

4.9.6.2. Síntesis de (–)-*N*-[(5*R*,3*Z*,*S*_S)-4-(*p*-Tolilsulfinil)non-3-en-5-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **55a**, y *N*-[(5*S*,3*E*,*S*_S)-4-(*p*-Tolilsulfinil)non-3-en-5-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **56a**.



A partir del tricloroacetimidato **50a** (15 mg, 0.035 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.4 mL de tolueno a 120 °C, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) se obtuvo una mezcla 80:20 de **55a:56a** (8 mg, 55%) como aceite incoloro.

A partir del tricloroacetimidato **50a** (15 mg, 0.035 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.4 mL de DMF a 120 °C, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) se obtuvo una mezcla 90:10 de **55a:56a** (13.5 mg, 90%)

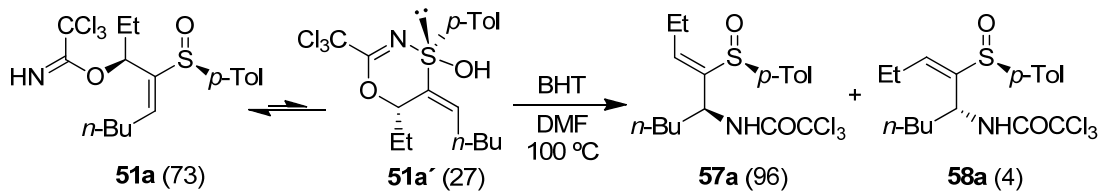
como aceite incoloro.

A partir del tricloroacetimidato **50a** (15 mg, 0.035 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.4 mL de DMF a 100 °C, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) se obtuvo una mezcla 92:8 de **55a:56a** (13 mg, 89%) como aceite incoloro.

Datos de **55a** (de la mezcla): R_f 0.39 (50% Et₂O-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ -71.5 (c = 1.00). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.67 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-9), 0.79-0.96 (m, 2 H, H-8), 1.01-1.09 (m, 2 H, H-7), 1.19 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, H-1), 1.31-1.39 (m, 1 H, H-6a), 1.58-1.62 (m, 1 H, H-6b), 2.40 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.43-2.50 (m, 1 H, H-2a), 2.71-2.80 (m, 1 H, H-2b), 4.66 (q, 1 H, J = 7.9 Hz, H-5), 6.27 (dd, 1 H, J = 8.9, 6.5 Hz, H-3), 7.31 (d, 2 H, J = 8.6 Hz, *p*-Tol), 7.46 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*-Tol), 7.99 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 13.65 (C-1), 13.70 (C-9), 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 22.0 (C-8), 23.1 (C-2), 28.2 (C-7), 33.2 (C-6), 57.5 (C-5), 92.7 (CCl₃), 123.7 (2 x *p*-Tol), 130.0 (2 x *p*-Tol), 139.5 (*p*-Tol), 140.1 (*p*-Tol), 141.0 (C-4), 144.0 (C-3), 160.9 (C=O). NOESY 1D (CDCl_3 , 125 MHz): entre H3-H5 3.5%. IR (película): 3426, 3039, 2961, 2932, 2873, 1711, 1642, 1516, 1492, 1455, 1255, 1080, 1030, 1015, 823, 805 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₁₈H₂₅Cl₃NO₂S $[M+H]^+$ 424.0666, encontrado 424.0669.

Datos parciales de **56a** (de la mezcla): Las señales de RMN coinciden con las de **55a**, excepto para $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 1.13 (t, 2 H, J = 7.6 Hz, H-1), 5.12 (ddd, 1 H, J = 9.2, 6.1, 0.7 Hz, H-5), 6.04 (t, 1 H, J = 8.0 Hz, H-3), 8.03 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 30.2 (C-7), 130.1 (2 x *p*-Tol).

4.9.6.3. Síntesis de (-)-*N*-[(5*S*,3*Z*,*S*_S)-4-(*p*-Tolilsulfinil)non-3-en-5-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **57a**, y *N*-[(5*R*,3*Z*,*S*_S)-4-(*p*-Tolilsulfinil)non-3-en-5-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **58a**.



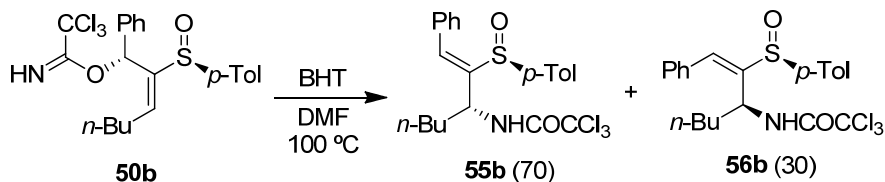
A partir del tricloroacetimidato **51a** en equilibrio en proporción 73:27 con **51a'** (54 mg, 0.127 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 1.3 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) se obtuvo una mezcla 96:4 de **57a:58a** (49 mg, 90%) como aceite incoloro.

Datos de **57a** (de la mezcla): R_f 0.35 (50% Et₂O-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ -79.2 (c = 1.20). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.84 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, H-9), 1.05 (t, 3 H, J = 7.5 Hz, H-1), 1.19-1.32 (m, 4 H, H-7 y H-8), 1.80-1.87 (m, 1 H, H-6a), 1.94-2.02 (m, 1 H, H-6b), 2.18 (dq, 1 H, J = 14.6, 7.3 Hz, H-2a), 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.39-2.48 (m, 1 H, H-2b), 4.70 (q, 1 H, J = 8.6 Hz, H-5), 6.17 (ddd, 1 H, J = 8.7, 6.7, 0.7 Hz, H-3), 7.26 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, *p*-Tol), 7.42 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*-Tol), 7.99 (d, 1 H, J = 8.6 Hz, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 13.4 (C-1), 13.9 (C-9), 21.3

(CH₃ *p*-Tol), 22.0 (C-8), 22.8 (C-2), 28.4 (C-7), 36.5 (C-6), 56.1 (C-5), 92.4 (CCl₃), 125.0 (2 x *p*-Tol), 130.2 (2 x *p*-Tol), 139.9 (*p*-Tol), 140.4 (*p*-Tol), 141.2 (C-3), 141.3 (C-4), 161.0 (C=O). **NOESY 1D (CDCl₃, 125 MHz)**: entre H3-H5 3.2%. **IR** (película): 3419, 2959, 2929, 2873, 1714, 1645, 1532, 1429, 1460, 1259, 1081, 1032, 1015, 822, 808 cm⁻¹. **EMAR** (ES) *m/z* calculado para C₁₈H₂₅Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 424.0666, encontrado 424.0672.

Datos parciales de **58a** (de la mezcla): Las señales de RMN coinciden con las de **57a**, excepto para **¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz)**, **COSY** δ 0.64 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz, H-9), 1.13 (t, 3 H, *J* = 7.5 Hz, H-1), 5.07 (q, 1 H, *J* = 8.5 Hz, H-5), 6.52 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz, H-3), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, *p*-Tol), 7.51 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*-Tol), 8.49 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz, NH). **¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz)**, **HSQC** δ 13.5 (C-1), 13.6 (C-9), 122.4 (2 x *p*-Tol).

4.9.6.4. Síntesis de (-)-N-[(3*R*,1*Z*,*S*_S)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)hept-1-en-3-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **55b, y (+)-N-[(3*S*,1*E*,*S*_S)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)hept-1-en-3-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **56b**.**



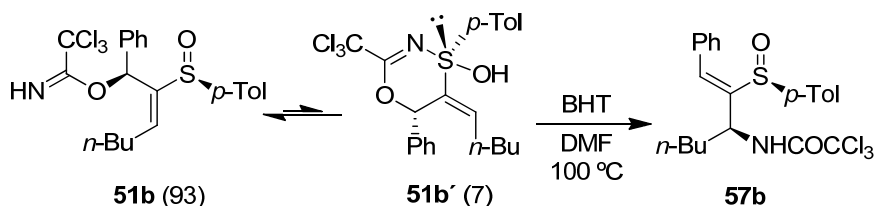
A partir del tricloroacetimidato **50b** (21 mg, 0.044 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.5 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d) se obtuvo una mezcla 70:30 de **55b:56b**, que tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) condujo a **55b** (11 mg, 52%) y **56b** (5 mg, 23%) como aceites incoloros.

Datos de **55b**: *R_f* 0.35 (50% Et₂O-hexano). [α]_D²⁰ -159.0 (*c* = 0.50). **¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz)** δ 0.70 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, H-7), 0.81-1.17 (m, 4 H, H-5 y H-6), 1.47-1.53 (m, 1 H, H-4a), 1.67-1.74 (m, 1 H, H-4b), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 4.82 (q, 1 H, *J* = 7.9 Hz, H-3), 7.25-7.27 (m, 3 H, H-1, y Ar), 7.39-7.43 (m, 5 H, Ar), 7.53 (d, 2 H, *J* = 7.4 Hz, *p*-Tol), 8.20 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, NH). **¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz)** δ 13.7 (C-7), 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 22.1 (C-6), 28.3 (C-5), 33.6 (C-4), 57.9 (C-3), 92.7 (CCl₃), 124.1 (2 x Ar), 128.9 (2 x Ar), 129.5 (Ar), 130.0 (2 x Ar), 130.1 (2 x Ar), 133.3 (C-2), 139.1 (Ar), 139.8 (C-1), 141.1 (Ar), 141.7 (Ar), 160.9 (C=O). **NOESY 1D (CDCl₃, 400 MHz)**: entre H3-H1 6.0%. **IR** (película): 3424, 3026, 2957, 2926, 2860, 1711, 1648, 1492, 1447, 1251, 1079, 1027, 1013, 820, 750, 695 cm⁻¹. **EMAR** (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₅Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 472.0666, encontrado 472.0667.

Datos de **56b**: *R_f* 0.37 (50% Et₂O-hexano). [α]_D²⁰ +48.5 (*c* = 0.80). **¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz)** 0.75 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, H-7), 1.13-1.23 (m, 4 H, H-5 y H-6), 1.81-1.88 (m, 1 H, H-4a), 1.93-2.00 (m, 1 H, H-4b), 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 5.48 (ddt, 1 H, *J* = 9.3, 5.8, 0.6 Hz, H-3), 7.02 (s, 1 H, H-1), 7.29 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz, *p*-Tol), 7.36-7.45 (m, 5 H, Ar), 7.54 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*-Tol), 8.08 (d, 1 H, *J* = 8.9 Hz, NH). **¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz)** δ 13.8 (C-7), 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 21.8 (C-6), 28.0

(C-5), 36.1 (C-4), 51.9 (C-3), 92.2 (CCl_3), 125.1 (2 x Ar), 128.9 (2 x Ar), 129.1 (Ar), 129.2 (2 x Ar), 130.3 (2 x Ar), 133.4 (C-2), 135.2 (C-1), 140.0 (Ar), 141.7 (Ar), 144.3 (Ar), 161.1 (C=O). **NOESY 1D** (CDCl_3 , 400 MHz): entre H1-*p*-Tol 2.5%. **IR** (película): 3405, 3057, 2959, 2931, 2871, 1708, 1645, 1493, 1447, 1398, 1379, 1253, 1080, 1030, 1014, 821, 752, 701 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.0666, encontrado 472.0666.

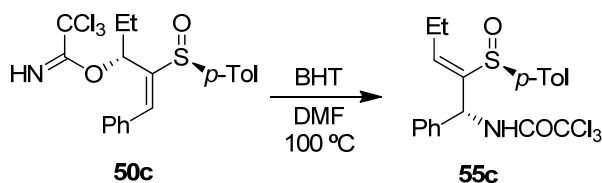
4.9.6.5. Síntesis de (-)-*N*-[(3*S*,1*Z*,*S*_S)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)hept-1-en-3-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **57b**.



A partir del tricloroacetimidato **51b** en equilibrio en proporción 93:7 con **51b'** (24.2 mg, 0.051 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.5 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et_2O -hexano) se obtuvo una fracción pura de **57b** (22 mg, 92%) como aceite incoloro.

Datos de **57b**: R_f 0.35 (50% Et_2O -hexano). $[\alpha]_D^{20}$ -318.5 ($c = 0.70$). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), **COSY** δ 0.87 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, H-7), 1.39-1.36 (m, 4 H, H-5 y H-6), 1.97-2.04 (m, 1 H, H-4a), 2.09-2.16 (m, 1 H, H-4b), 2.31 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 4.93 (ddt, 1 H, $J = 8.9, 6.4, 0.7$ Hz, H-3), 7.18-7.20 (m, 3 H, H-1 y Ar), 7.31-7.32 (m, 5 H, Ar), 7.36 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol), 8.22 (d, 1 H, $J = 8.9$ Hz, NH). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz), **HSQC** δ 14.0 (C-9), 21.2 (CH_3 *p*-Tol), 22.1 (C-8), 28.5 (C-7), 37.3 (C-6), 57.4 (C-3), 92.4 (CCl_3), 125.2 (2 x Ar), 128.7 (2 x Ar), 129.2 (Ar), 129.7 (2 x Ar), 130.1 (2 x Ar), 133.4 (C-2), 137.7 (C-1), 139.6 (Ar), 141.3 (Ar), 142.4 (Ar), 161.1 (C=O). **IR** (película): 3423, 3055, 2958, 2929, 2871, 1711, 1649, 1515, 1492, 1447, 1257, 1079, 1031, 821, 751 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.0666, encontrado 472.0651.

4.9.6.6. Síntesis de (+)-*N*-[(1*R*,2*Z*,*S*_S)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)pent-2-en-1-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **55c**.

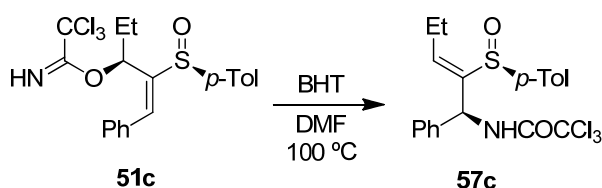


A partir del tricloroacetimidato **50c** (16 mg, 0.036 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.4 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et_2O -hexano) se obtuvo una fracción pura de **55c** (13 mg, 83%) como aceite incoloro.

Datos de **55c**: R_f 0.33 (50% Et_2O -hexano). $[\alpha]_D^{20}$ +23.5 ($c = 0.30$). ^1H RMN (CDCl_3 , 500

MHz) δ 1.18 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz, H-5), 2.27 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.52 (dq, 1 H, $J = 15.0, 7.6$ Hz, H-4a), 2.76 (dq, 1 H, $J = 14.8, 7.4, 1.3$ Hz, H-4b), 5.99 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, H-1), 6.31 (dd, 1 H, $J = 8.6, 6.6$ Hz, H-3), 6.99-7.09 (m, 7 H, Ar), 7.09 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol), 8.66 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, NH). **¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC** δ 13.6 (C-5), 21.2 (CH₃ *p*-Tol), 23.1 (C-4), 57.8 (C-1), 92.5 (CCl₃), 123.5 (2 x Ar), 125.9 (2 x Ar), 127.1 (Ar), 128.2 (2 x Ar), 129.7 (2 x Ar), 137.0 y 138.2 y 140.5 y 141.4 (C-2 y 3 x Ar), 145.2 (C-3), 160.8 (C=O). **NOESY 1D (CDCl₃, 400 MHz):** entre H3-H1 3.5%. **IR** (película): 3436, 2873, 1707, 1644, 1533, 1493, 1455, 1249, 1081, 1023, 1013, 826, 808, 701 cm⁻¹. **EMAR** (ES) m/z calculado para C₂₀H₂₁Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 444.0353, encontrado 444.0333.

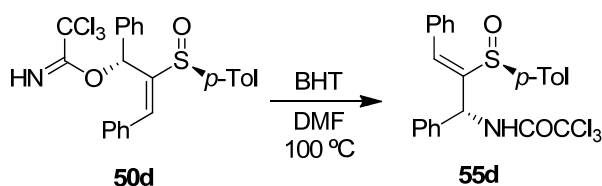
4.9.6.7. Síntesis de (-)-*N*-[(1*S*,2*Z*,*S*_S)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)pent-2-en-1-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **57c**.



A partir del tricloroacetimidato **51c** (27 mg, 0.0614 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.6 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) se obtuvo una fracción pura de **57c** (24.5 mg, 91%) como aceite incoloro.

Datos de **57c**: R_f 0.31 (50% Et₂O-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ -40.9 ($c = 1.12$). **¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY** δ 1.03 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz, H-5), 2.40 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.47 (dq, 1 H, $J = 14.9, 7.5, 1.2$ Hz, H-4a), 2.60 (dq, 1 H, $J = 15.7, 7.4, 0.9$ Hz, H-4b), 5.46 (d, 1 H, $J = 5.6$ Hz, H-1), 5.83 (ddt, 1 H, $J = 8.4, 7.5, 1.4$ Hz, H-3), 7.12 (d, 2 H, $J = 7.4$ Hz, *p*-Tol), 7.24-7.32 (m, 5 H, Ph), 7.46 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol), 8.96 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz, NH). **¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC** δ 13.6 (C-5), 21.4 (CH₃ *p*-Tol), 22.6 (C-4), 58.1 (C-1), 92.3 (CCl₃), 124.5 (2 x Ar), 127.0 (2 x Ar), 128.0 (Ar), 128.8 (2 x Ar), 130.3 (2 x Ar), 137.6 y 138.3 y 140.5 y 141.6 (C-2 y 3 x Ar), 146.8 (C-3), 160.9 (C=O). **NOESY 1D (CDCl₃, 400 MHz):** entre H3-H1 2.0%. **IR** (película): 3430, 2972, 2932, 1710, 1645, 1507, 1493, 1454, 1244, 1080, 1028, 820, 700 cm⁻¹. **EMAR** (ES) m/z calculado para C₂₀H₂₁Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 444.0353, encontrado 444.0372.

4.9.6.8. Síntesis de (-)-*N*-[(1*R*,2*Z*,*S*_S)-1,3-Difenil-2-(*p*-tolilsulfinil)prop-2-en-1-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **55d**.

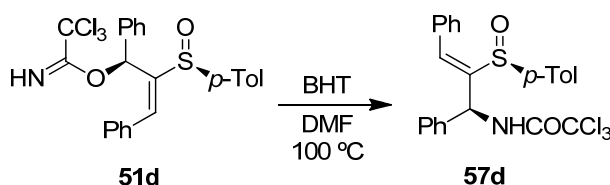


A partir del tricloroacetimidato **50d** (21.9 mg, 0.044 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT

en 0.5 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) se obtuvo una fracción pura de **55d** (11 mg, 51%) como aceite incoloro.

Datos de **55d**: R_f 0.28 (50% Et₂O-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ -135.0 (c = 1.20). $^1\text{H RMN}$ (CDCl₃, 500 MHz) δ 2.27 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 6.18 (dd, 1 H, J = 7.9, 0.4 Hz, H-1), 7.01 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, *p*-Tol), 7.09-7.15 (m, 7 H, Ar), 7.27 (s, 1 H, H-3), 7.39-7.44 (m, 3 H, Ar), 7.54 (d, 2 H, J = 7.5 Hz, *p*-Tol), 8.50 (d, 1 H, J = 7.8 Hz, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl₃, 125 MHz) δ 21.2 (CH₃ *p*-Tol), 57.7 (C-1), 92.4 (CCl₃), 123.8 (2 x Ar), 126.2 (2 x Ar), 127.4 (Ar), 128.2 (2 x Ar), 128.8 (2 x Ar), 129.8 (2 x Ar), 130.1 (2 x Ar), 133.1 y 134.7 y 137.2 y 137.9 y 140.7 (C-2 y 4 x Ar), 141.3 (C-3), 142.8 (Ar), 160.79 (C=O). IR (película): 3426, 3028, 2921, 1711, 1493, 1448, 1264, 1079, 1026, 1013, 927, 838, 820, 749, 700 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₂₄H₂₁Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 492.0353, encontrado 492.0366.

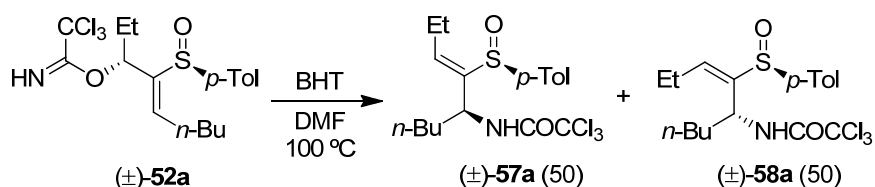
4.9.6.9. Síntesis de (-)-*N*-[(1*S*,2*Z*,*S*_S)-1,3-Difenil-2-(*p*-tolilsulfinil)prop-2-en-1-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **57d**.



A partir del tricloroacetimidato **51d** (22.8 mg, 0.046 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.5 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) se obtuvo una fracción pura de **57d** (20 mg, 91%) como aceite incoloro.

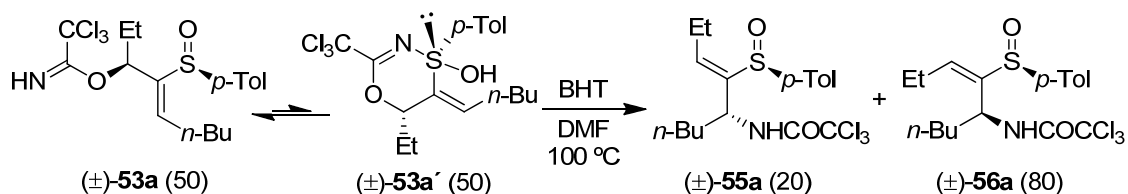
Datos de **57d**: R_f 0.30 (50% Et₂O-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ -108.8 (c = 1.25). $^1\text{H RMN}$ (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 2.31 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 5.72 (dd, 1 H, J = 6.1, 1.3 Hz, H-1), 6.89 (d, 1 H, J = 1.5 Hz, H-3), 7.26-7.30 (m, 5 H, Ar), 7.33-7.37 (m, 7 H, Ar), 7.46 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*-Tol), 9.10 (d, 1 H, J = 6.0 Hz, NH). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 21.4 (CH₃ *p*-Tol), 59.0 (C-1), 92.3 (CCl₃), 124.8 (2 x Ar), 127.1 (2 x Ar), 128.2 (Ar), 128.6 (2 x Ar), 128.9 (2 x Ar), 129.4 (Ar), 129.6 (2 x Ar), 130.3 (2 x Ar), 133.1 y 137.7 y 138.5 y 141.7 y 142.1 (C-2 y 4 x Ar), 142.7 (C-3), 160.9 (C=O). NOESY 1D (CDCl₃, 400 MHz): entre H1-H3 2.0%. IR (película): 3419, 3060, 2923, 1705, 1660, 1601, 1493, 1447, 1265, 1080, 1027, 1013, 821, 750, 699 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₂₄H₂₁Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 492.0353, encontrado 492.0368.

4.9.6.10. Síntesis de (±)-*N*-[(5*S*,3*Z*,*S*_S)-4-(*p*-Tolilsulfinil)non-3-en-5-il]-2,2,2-tricloroacetamida, (±)-**57a**, y (±)-*N*-[(5*R*,3*Z*,*S*_S)-4-(*p*-Tolilsulfinil)non-3-en-5-il]-2,2,2-tricloroacetamida, (±)-**58a**.



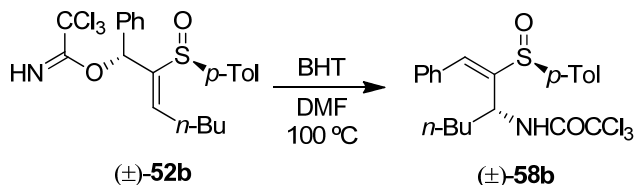
A partir del tricloroacetimidato (\pm)-**52a** (28 mg, 0.066 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.7 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) se obtuvo una mezcla 50:50 de (\pm)-**57a**: (\pm)-**58a** (24 mg, 86%) como aceite incoloro, con idénticos datos espectroscópicos a los encontrados anteriormente.

4.9.6.11. Síntesis de (\pm)-*N*-[(5*R*,3*Z*,*S_S*)-4-(*p*-Tolilsulfinil)non-3-en-5-il]-2,2,2-tricloroacetamida, (\pm)-55a**, y (\pm)-*N*-[(5*S*,3*E*,*S_S*)-4-(*p*-Tolilsulfinil)non-3-en-5-il]-2,2,2-tricloroacetamida, (\pm)-**56a**.**



A partir del tricloroacetimidato (\pm)-**53a** en equilibrio en proporción 50:50 con **53a'** (29 mg, 0.068 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.7 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) se obtuvo una mezcla 20:80 de (\pm)-**55a**: (\pm)-**56a** (26 mg, 90%) como aceite incoloro, con idénticos datos espectroscópicos a los encontrados anteriormente.

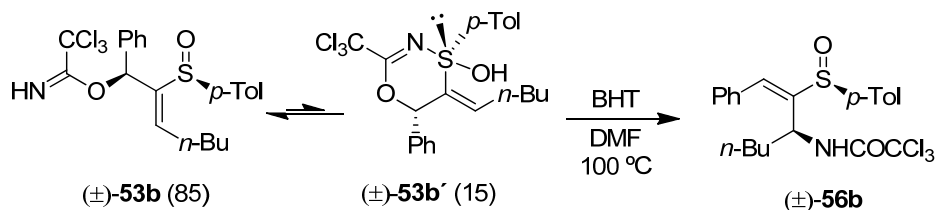
4.9.6.12. Síntesis de (\pm)-*N*-[(3*R*,1*E*,*S_S*)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)hept-1-en-3-il]-2,2,2-tricloroacetamida, (\pm)-58b**.**



A partir del tricloroacetimidato (\pm)-**52b** (23.2 mg, 0.049 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.5 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) se obtuvo una fracción pura de (\pm)-**58b** (19 mg, 85%).

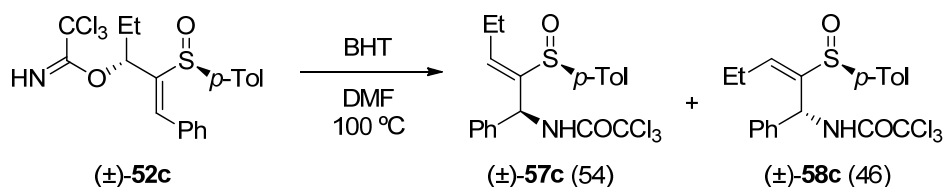
Datos de (\pm)-**58b**: *R_f* 0.25 (50% Et₂O-hexano). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 0.65 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, H-7), 0.87-1.07 (m, 4 H, H-5 y H-6), 1.40-1.48 (m, 1 H, H-4a), 1.60-1.67 (m, 1 H, H-4b), 2.41 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 5.33 (q, 1 H, *J* = 7.9 Hz, H-3), 7.31-7.44 (m, 7 H, Ar), 7.52 (s, 1 H, H-1), 7.62 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*-Tol), 8.01 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, NH). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 13.6 (C-7), 21.4 (CH₃ *p*-Tol), 22.0 (C-6), 28.0 (C-5), 33.7 (C-4), 52.2 (C-3), 92.5 (CCl₃), 125.0 (2 x Ar), 128.9 (2 x Ar), 129.0 (2 x Ar), 129.3 (Ar), 130.4 (2 x Ar), 133.1 (Ar), 136.7 (C-1), 140.0 y 142.1 y 142.1 (C-2 y 2 x Ar), 161.0 (C=O). IR (película): 3403, 3057, 2958, 2930, 2871, 1709, 1662, 1506, 1493, 1447, 1078, 1029, 1014, 820, 752, 701 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₂₂H₂₅Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 472.0666, encontrado 472.0650.

4.9.6.13. Síntesis de (\pm) -*N*-[(3*S*,1*E*,*S*_S)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)hept-1-en-3-il]-2,2,2-tricloroacetamida, (\pm) -56b.



A partir del tricloroacetimidato (\pm) -53b en equilibrio en proporción 85:15 con (\pm) -53b' (25.8 mg, 0.055 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.6 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et₂O-hexano) se obtuvo una fracción pura de (\pm) -56b (24.3 mg, 95%), con idénticos datos espectroscópicos a los encontrados anteriormente.

4.9.6.14. Síntesis de (\pm) -*N*-[(1*S*,2*Z*,*S*_S)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)pent-2-en-1-il]-2,2,2-tricloroacetamida, (\pm) -57c, y (\pm) -*N*-[(1*R*,2*E*,*S*_S)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)pent-2-en-1-il]-2,2,2-tricloroacetamida, (\pm) -58c.

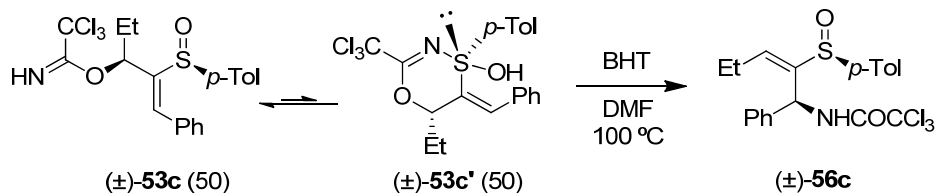


A partir del tricloroacetimidato (\pm) -52c (20 mg, 0.045 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.5 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (10-30% EtOAc-hexano) se obtuvo una mezcla 54:46 de (\pm) -57c:(\pm)-58c (13 mg, 81%) como aceite incoloro.

Datos de (\pm) -58c (de la mezcla): R_f 0.30 (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.17 (t, 3 H, J = 7.5 Hz, H-5), 2.29 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.44-2.56 (m, 1 H, H-4a), 2.56-2.68 (m, 1 H, H-4b), 5.48 (d, 1 H, J = 5.5 Hz, H-1), 6.70 (t, 1 H, J = 7.2 Hz, H-3), 6.87-7.69 (m, 9 H, Ar), 8.70 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.8 (C-5), 21.6 (CH_3 *p*-Tol), 22.8 (C-4), 53.0 (C-1), 92.1 (CCl_3), 124.4 (2 x Ar), 125.8 (2 x Ar), 127.3 (Ar), 128.4 (2 x Ar), 129.8 (2 x Ar), 136.2 y 138.5 y 141.3 y 141.8 (C-2 y 3 x Ar), 143.1 (C-3), 161.5 (C=O). IR (película): 3405, 3243, 3055, 2989, 2935, 2877, 2306, 1713, 1611, 1601, 1506, 1494, 1455, 1422, 1330, 1303, 1266, 1081, 1046, 1028, 1013, 896, 823, 810, 703 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.0353, encontrado 444.0367.

Los datos espectroscópicos de (\pm) -57c son idénticos a los encontrados anteriormente.

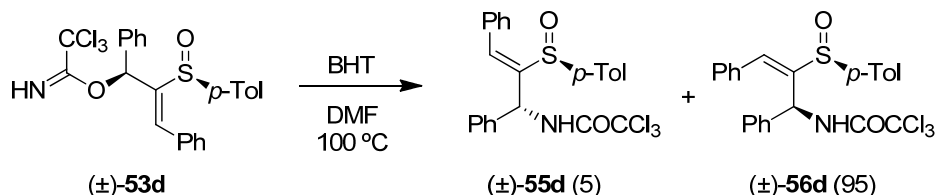
4.9.6.15. Síntesis de (\pm)-*N*-[(1*S*,2*E*,*S_S*)-1-Fenil-2-(*p*-tolilsulfinil)pent-2-en-1-il]-2,2,2-tricloroacetamida, (\pm)-**56c**



A partir del tricloroacetimidato (\pm)-**53c** en equilibrio en proporción 50:50 con (\pm)-**53c'** (20 mg, 0.045 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.5 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (10-30% EtOAc-hexano) se obtuvo una fracción pura de (\pm)-**56c** (11 mg, 55%) como aceite incoloro.

Datos de (\pm)-**56c**: R_f 0.30 (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.87 (t, 3 H, J = 7.5 Hz, H-5), 2.04-2.18 (m, 1 H, H-4a), 2.18-2.30 (m, 1 H, H-4b), 2.36 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 6.14 (td, 1 H, J = 7.5, 1.2 Hz, H-3), 6.24 (d, 1 H, J = 8.9 Hz, H-1), 7.09-7.60 (m, 9 H, Ar), 8.96 (d, 1 H, J = 8.9 Hz, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.0 (C-5), 21.5 (CH_3 *p*-Tol), 22.6 (C-4), 55.0 (C-1), 125.4 (2 x Ar), 127.3 (2 x Ar), 128.2, 129.1 (2 x Ar), 130.3 (2 x Ar), 139.1, 139.4, 141.1, 141.8, 142.2 (C-3), 161.2 (C=O). IR (película): 3416, 3055, 2987, 2928, 1717, 1493, 1446, 1422, 1266, 1180, 1081, 1041, 896, 822, 811, 738, 705 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.0353, encontrado 444.0391.

4.9.6.16. Síntesis de (\pm)-*N*-[(1*R*,2*E*,*S_S*)-1,3-Difenil-2-(*p*-tolilsulfinil)prop-2-en-1-il]-2,2,2-tricloroacetamida, (\pm)-**55d**, y (\pm)-*N*-[(1*S*,2*E*,*S_S*)-1,3-Difenil-2-(*p*-tolilsulfinil)prop-2-en-1-il]-2,2,2-tricloroacetamida, (\pm)-**56d**.



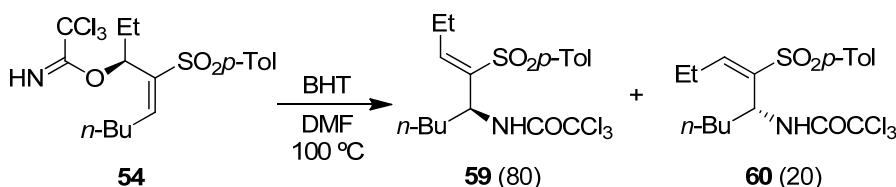
A partir del tricloroacetimidato (\pm)-**53d** (16.0 mg, 0.033 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.3 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (10-20% EtOAc-hexano) se obtuvo una mezcla 5:95 de (\pm)-**55d**:(\pm)-**56d** (13 mg, 81%) como aceite incoloro.

Datos de (\pm)-**56d** (de la mezcla): R_f 0.30 (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.38 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 6.56 (d, 1 H, J = 8.8 Hz, H-1), 7.05 (s, 1 H, H-3), 7.16-7.42 (m, 12 H, Ar), 7.56 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*-Tol), 8.88 (d, 1 H, J = 8.8 Hz, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), HSQC δ 21.6 (CH_3 *p*-Tol), 54.7 (C-1), 92.4 (CCl_3), 126.0 (2 x Ar), 126.8 (2 x Ar), 128.3, 128.9 (2 x Ar), 129.1 (2 x Ar), 129.2 (2 x Ar), 129.5, 130.5 (2 x Ar), 133.2, 136.0 (C-3), 138.2, 139.5, 142.5, 143.6, 161.1

(C=O). **IR** (película): 3397, 3270, 3056, 2985, 2926, 2854, 1712, 1597, 1494, 1448, 1422, 1399, 1380, 1305, 1266, 1182, 1083, 1030, 895, 822, 748, 699, 661 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492.0353, encontrado 492.0375.

Los datos espectroscópicos de (\pm)-**55d** son idénticos a los encontrados anteriormente.

4.9.6.17. Síntesis de *N*-[(5*S*,3*Z*)-4-Tosilnon-3-en-5-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **59**, y *N*-[(5*R*,3*E*)-4-Tosilnon-3-en-5-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **60**.

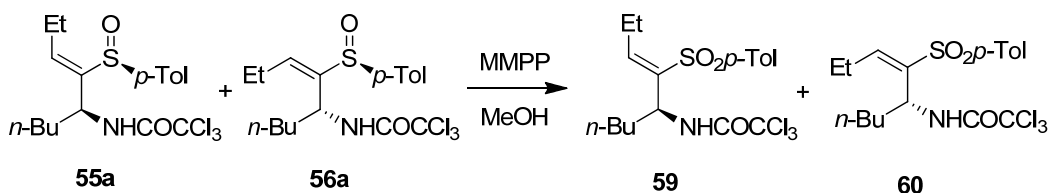


A partir del tricloroacetimidato **54** (27.0 mg, 0.054 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.7 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (20-80% Et_2O -hexano) se obtuvo una mezcla 80:20 de **59:60** (24 mg, 89%) como aceite incoloro.

Datos de **59** (de la mezcla): R_f 0.41 (30% Et_2O -hexano). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.85 (t, 6 H, $J = 7.3$ Hz, H-1 y H-9), 1.23-1.31 (m, 4 H, H-7 y H-8), 1.92-1.98 (m, 2 H, H-6), 2.25-2.39 (m, 2 H, H-2), 2.41 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 4.65 (q, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H-5), 6.24 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H-3), 7.30 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, *p*-Tol), 7.74 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, *p*-Tol), 7.85 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, NH). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 12.4 (C-1), 13.6 (C-9), 21.3 (CH_3 *p*-Tol), 21.8 (C-8), 22.1 (C-2), 28.2 (C-7), 34.2 (C-6), 57.3 (C-5), 92.3 (CCl_3), 126.7 (2 x *p*-Tol), 129.5 (2 x *p*-Tol), 138.9 (*p*-Tol), 139.5 (*p*-Tol), 144.2 (C-3), 148.4 (C-4), 160.9 (C=O). NOESY 1D (CDCl_3 , 400 MHz): entre H3-H5 5.0%. **IR** (película): 3426, 2961, 2932, 2873, 1711, 1642, 1516, 1492, 1455, 1255, 1080, 1030, 1015, 823, 805 cm^{-1} . **EMAR** (ES) m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 459.0853, encontrado 459.0841.

Datos parciales de **60** (de la mezcla): Las señales de RMN coinciden con las de **59**, excepto para ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 5.04 (q, 1 H, $J = 7.9$ Hz, H-5), 6.89 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, H-3), 7.92 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz, NH). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 12.8 (C-1), 13.5 (C-9), 27.9 (C-7), 33.2 (C-6), 49.2 (C-5), 127.1 (2 x *p*-Tol), 129.6 (2 x *p*-Tol).

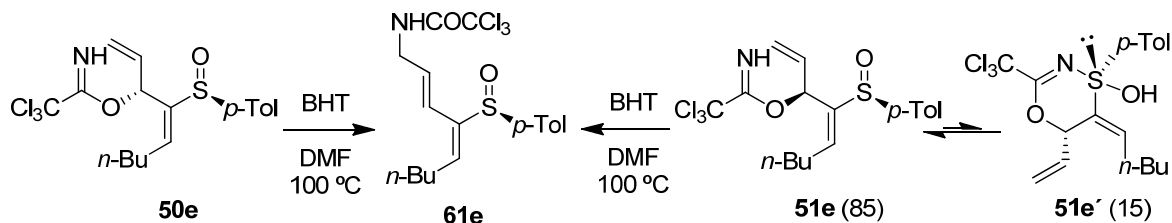
4.9.6.18. Síntesis de *N*-[(5*S*,3*Z*)-4-Tosilnon-3-en-5-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **59**, y *N*-[(5*R*,3*E*)-4-Tosilnon-3-en-5-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **60**.



A partir de una mezcla 80:20 de sulfinil tricloroacetamidas **55a:56a** (13.7 mg, 0.032 mmol) en MeOH (0.4 mL), y 2.0 equiv de MMPP (32 mg, 0.064 mmol), siguiendo el procedimiento general

(1 d) y tras purificación cromatográfica (5-50% Et₂O-hexano) se obtuvo una mezcla 80:20 de sulfonil tricloroacetamidas **59:60** (11 mg, 80%), como aceite incoloro, con idénticos datos espectroscópicos a los descritos anteriormente.

4.9.6.19. Síntesis de (+)-N-[(2E,4E,S_S)-4-(*p*-Tolilsulfinil)nona-2,4-dien-1-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **61e.**

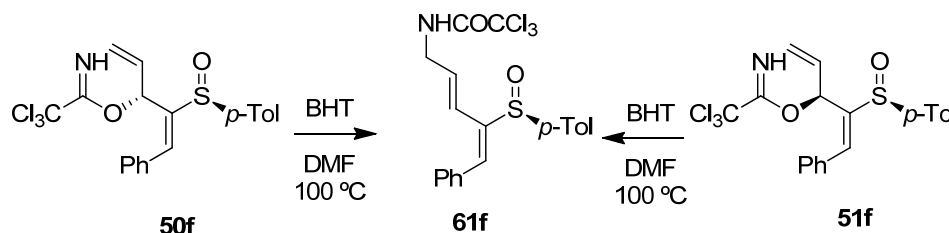


A partir del tricloroacetimidato **50e** (22.7 mg, 0.054 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 0.6 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (50% Et₂O-hexano – Et₂O) se obtuvo una fracción pura de **61e** (20.5 mg, 91%) como aceite incoloro.

A partir del tricloroacetimidato **51e** en equilibrio en proporción 85:15 con **51e'** (240 mg, 0.57 mmol), con un cristal de BHT en 5.7 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (50% Et₂O-hexano – Et₂O) se obtuvo una fracción pura de **61e**, (235 mg, 99%) como aceite incoloro.

Datos de **61e**: *R_f* 0.25 (80% Et₂O-hexano). [α]_D²⁰ +18.2 (*c* = 3.19). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 0.89 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, H-9), 1.28-1.38 (m, 2 H, H-8), 1.42-1.50 (m, 2 H, H-7), 2.28 (q, 2 H, *J* = 7.4 Hz, H-6), 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.91 (td, 2 H, *J* = 5.9, 1.4 Hz, H-1), 5.90 (dt, 1 H, *J* = 16.1, 5.9 Hz, H-2), 6.11 (dd, 1 H, *J* = 16.2, 0.8 Hz, H-3), 6.51 (t, 1 H, *J* = 7.6 Hz, H-5), 6.86 (s ancho, 1 H, NH), 7.22 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, *p*-Tol), 7.43 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 13.8 (C-9), 21.4 (CH₃ *p*-Tol), 22.3 (C-8), 28.1 (C-6), 31.0 (C-7), 43.1 (C-1), 94.4 (CCl₃), 122.3 (C-3), 125.3 (2 x *p*-Tol), 129.4 (C-2), 129.8 (2 x *p*-Tol), 137.2 (C-5), 139.97 y 140.04 y 141.5 (C-4 y 2 x *p*-Tol), 161.6 (C=O). IR (película): 3336, 3039, 2958, 2929, 2872, 2861, 1709, 1596, 1516, 1466, 1254, 1083, 1040, 1015, 962, 824, 737, 667 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₁₈H₂₃Cl₃NO₂S (M+H)⁺ 422.0510, encontrado 422.0519.

4.9.6.20. Síntesis de (+)-*N*-[(2*E*,4*E*,*S_S*)-5-Fenil-4-(*p*-tolilsulfinil)penta-2,4-dien-1-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **61f**.

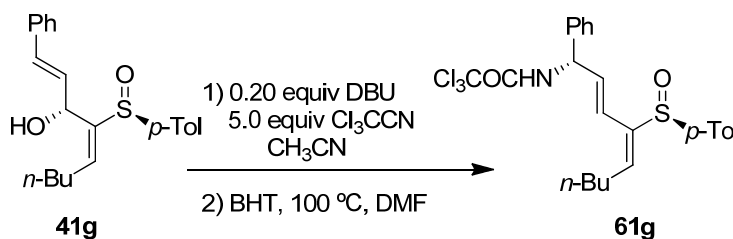


A partir del tricloroacetimidato **50f** (29.3 mg, 0.066 mmol), con un cristal de BHT en 0.7 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (5-50% Et₂O-CH₂Cl₂) se obtuvo una fracción pura de **61f** (27 mg, 92%) como aceite incoloro.

A partir del tricloroacetimidato **51f** (59 mg, 0.133 mmol, 1.0 equiv), con un cristal de BHT en 1.4 mL de DMF, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (5-50% Et₂O-CH₂Cl₂) se obtuvo una fracción pura de **61f** (57 mg, 98%) como aceite incoloro.

Datos de **61f**: *R_f* 0.25 (10% Et₂O-CH₂Cl₂). [α]_D²⁰ +35.4 (*c* = 2.1). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 3.96 (td, 2 H, *J* = 5.9, 1.5 Hz, H-1), 6.05 (dt, 1 H, *J* = 16.3, 5.8 Hz, H-2), 6.35 (dq, 1 H, *J* = 16.3, 1.5 Hz, H-3), 6.81 (s ancho, 1 H, NH), 7.23 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz, *p*-Tol), 7.24-7.31 (m, 6 H, H-5 y Ar), 7.52 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 21.4 (CH₃ *p*-Tol), 43.0 (C-1), 92.4 (CCl₃), 124.0 (C-3), 125.8 (2 x Ar), 128.7 (2 x Ar), 128.9 (Ar), 129.6 (2 x Ar), 129.96 (C-2), 130.00 (2 x Ar), 131.8 (C-5), 134.3 (Ar), 140.2 y 140.3 y 142.1 (C-4 y 2 x Ar), 161.8 (C=O). IR (película): 3369, 3054, 2923, 1699, 1647, 1597, 1516, 1493, 1446, 1424, 1266, 1082, 1042, 1015, 963, 824, 736 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₂₀H₁₉Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 442.0197, encontrado 442.0206.

4.9.6.21. Síntesis de (+)-*N*-[(1*S*,2*E*,4*E*,*S_S*)-1-Fenil-4-(*p*-tolilsulfinil)nona-2,4-dien-1-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **61g**.

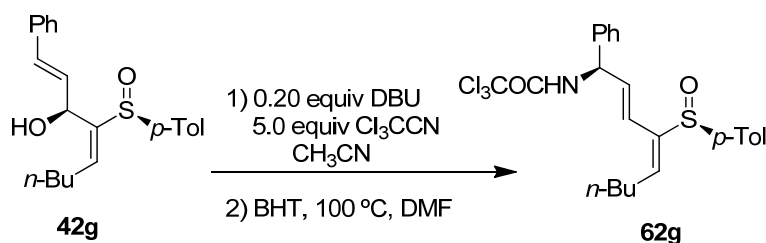


A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi vinil sulfóxido **41g** (41.3 mg, 0.157 mmol) en 1.6 mL de CH₃CN, con DBU (5 μ L, 5 mg, 0.031 mmol, 0.20 equiv), y Cl₃CCN (79 μ L, 113 mg, 0.784 mmol, 5.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (15 min) se obtuvo el correspondiente tricloroacetimidato. Sin purificación, a partir de una disolución del crudo en 1.6 mL de DMF y un cristal de BHT, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (50% Et₂O-hexano – Et₂O) se obtuvo una fracción pura de **61g** (58 mg, 92%) como aceite incoloro.

Datos parciales del tricloroacetimidato de **41g** (del crudo): $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.80 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, H-9), 2.22 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 5.93-5.97 (m, 2 H, H-1 y H-2), 6.14-6.21 (m, 1 H, H-3), 6.65 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H-5), 7.12-7.20 (m, 7 H, Ar), 7.44 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*-Tol), 8.23 (s, 1 H, NH).

Datos de **61g**: R_f 0.32 (60% Et_2O -hexano). $[\alpha]_D^{20} +27.9$ ($c = 0.95$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.91 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, H-9), 1.35 (sext, 2 H, $J = 7.3$ Hz, H-8), 1.49 (q, 2 H, $J = 7.4$ Hz, H-7), 2.31 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz, H-6), 2.39 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 5.49 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, H-1), 6.08 (dd, 1 H, $J = 16.1, 6.1$ Hz, H-2), 6.23 (d, 1 H, $J = 16.2$ Hz, H-3), 6.58 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, H-5), 6.84 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz, NH), 7.01-7.04 (m, 2 H, Ph), 7.22 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, *p*-Tol), 7.26-7.31 (m, 3 H, Ph), 7.43 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 13.8 (C-9), 21.4 (CH_3 *p*-Tol), 22.4 (C-8), 28.2 (C-6), 31.0 (C-7), 56.8 (C-1), 92.5 (CCl_3), 121.8 (C-3), 125.5 (2 x *p*-Tol), 127.0 (2 x *p*-Tol), 128.4 (Ar), 129.0 (2 x Ar), 129.8 (2 x Ar), 132.1 (C-2), 137.7 (C-5), 138.2 y 139.7 y 140.1 y 141.5 (C-4 y 3 x *p*-Tol), 160.8 (C=O). IR (película): 3424, 3060, 2958, 2872, 2092, 1705, 1649, 1515, 1494, 1454, 1399, 1379, 1264, 1082, 1034, 1015, 966, 822, 810, 737, 699 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 498.0823, encontrado 498.0814.

4.9.6.22. Síntesis de (+)-*N*-[(1*R*,2*E*,4*E*,*S*₅)-1-Fenil-4-(*p*-tolilsulfinil)nona-2,4-dien-1-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **62g**.



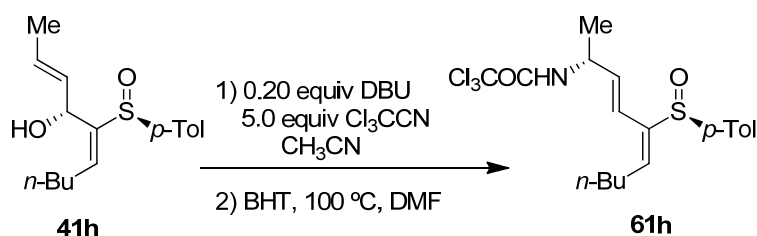
A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi vinil sulfóxido **42g** (18.2 mg, 0.069 mmol) en 0.7 mL de CH_3CN , con DBU (2 μL , 2 mg, 0.014 mmol, 0.20 equiv), y Cl_3CCN (35 μL , 50 mg, 0.346 mmol, 5.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (15 min) se obtuvo el correspondiente tricloroacetimidato. Sin purificación, a partir de una disolución del crudo en 0.7 mL de DMF y un cristal de BHT, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (50% Et_2O -hexano – Et_2O) se obtuvo una fracción pura de **62g** (26 mg, 95%) como aceite incoloro.

Datos parciales del tricloroacetimidato de **42g** (del crudo): $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.88 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, H-9), 2.20 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 5.45 (dd, 1 H, $J = 15.8, 6.5$ Hz, H-2), 6.16 (d, 1 H, $J = 15.4$ Hz, H-1), 6.32 (dd, 1 H, $J = 6.4, 1.0$ Hz, H-3), 6.65 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, H-5), 7.53 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol), 6.94-7.27 (m, 7 H, Ph), 8.41 (s, 1 H, NH).

Datos de **62g**: R_f 0.30 (60% Et_2O -hexano). $[\alpha]_D^{20} +16.5$ ($c = 0.50$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, H-9), 1.34 (sept, 2 H, $J = 7.9$ Hz, H-8), 1.47 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz, H-7), 2.30 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, H-6), 2.38 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 5.48 (t, 1 H, $J = 6.3$ Hz, H-1), 6.09 (dd, 1 H, $J = 16.1, 5.8$ Hz, H-2), 6.18 (d, 1 H, $J = 16.1$ Hz, H-3), 6.55 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, H-5), 6.80 (d, 1 H,

$J = 8.0$ Hz, NH), 7.04-7.06 (m, 2 H, Ar), 7.20-7.30 (m, 5 H, Ar), 7.42 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, p -Tol). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 14.0 (C-9), 21.7 (CH_3 p -Tol), 22.6 (C-8), 28.5 (C-6), 31.2 (C-7), 57.0 (C-1), 92.7 (CCl_3), 122.0 (C-3), 125.6 (2 x p -Tol), 127.2 (2 x Ar), 128.6 (Ar), 129.2 (2 x Ar), 130.1 (2 x Ar), 132.8 (Ar), 138.4 (C-5), 140.2 y 141.7 (C-4 y Ar), 161.0 (C=O). IR (película): 3419, 3231, 3032, 2959, 2930, 2872, 1699, 1516, 1494, 1454, 1400, 1379, 1265, 1082, 1034, 1015, 966, 822, 737, 699 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 498.0823, encontrado 498.0798.

4.9.6.23. Síntesis de (+)-*N*-[(2*R*,3*E*,5*E*,*S*_s)-5-(*p*-Tolilsulfinil)deca-3,5-dien-2-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **61h**.

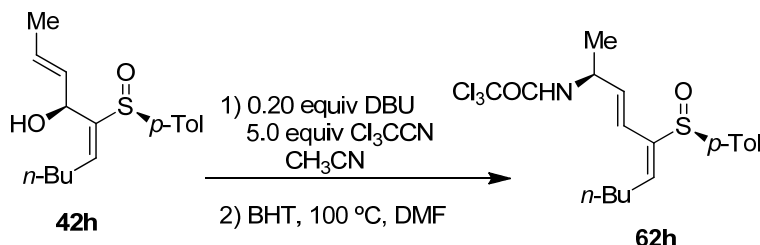


A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi vinil sulfóxido **41h** (24.4 mg, 0.121 mmol) en 1.2 mL de CH_3CN , con DBU (4 μL , 4 mg, 0.024 mmol, 0.20 equiv), y Cl_3CCN (60 μL , 87 mg, 0.606 mmol, 5.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (15 min) se obtuvo el correspondiente tricloroacetimidato. Sin purificación, a partir de una disolución del crudo en 1.3 mL de DMF y un cristal de BHT, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (50% Et_2O -hexano – Et_2O) se obtuvo una fracción pura de **61h** (41 mg, 97%) como aceite incoloro.

Datos parciales del tricloroacetimidato de **41h** (del crudo): ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.85 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz, H-10), 1.52 (d, 3 H, $J = 4.7$ Hz, H-1), 2.30 (s, 3 H, CH_3 p -Tol), 5.31-5.43 (m, 2 H, H-2 y H-3), 5.78 (s ancho, 1 H, H-4), 6.61 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, H-6), 7.17 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz, p -Tol), 7.44 (d, 2 H, $J = 7.7$ Hz, p -Tol), 8.16 (s, 1 H, NH).

Datos de **61h**: R_f 0.45 (60% Et_2O -hexano). $[\alpha]_D^{20} +56.7$ ($c = 2.30$). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, H-10), 1.23 (d, 3 H, $J = 6.9$ Hz, H-1), 1.33 (sext, 2 H, $J = 7.3$ Hz, H-9), 1.46 (q, 2 H, $J = 7.3$ Hz, H-8), 2.27 (q, 2 H, $J = 7.5$ Hz, H-7), 2.35 (s, 3 H, CH_3 p -Tol), 4.42 (qd, 1 H, $J = 6.8, 1.3$ Hz, H-2), 5.87 (dd, 1 H, $J = 16.2, 6.2$ Hz, H-3), 6.11 (d, 1 H, $J = 16.2$ Hz, H-4), 6.50 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, H-6), 6.51 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, NH), 7.22 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, p -Tol), 7.43 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, p -Tol). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 13.8 (C-10), 19.9 (C-1), 21.4 (CH_3 p -Tol), 22.3 (C-9), 28.1 (C-7), 31.0 (C-8), 49.2 (C-2), 92.5 (CCl_3), 120.7 (C-4), 125.3 (2 x p -Tol), 129.7 (2 x p -Tol), 134.5 (C-3), 136.9 (C-6), 140.0 y 140.2 y 141.5 (C-5 y 2 x p -Tol), 160.8 (C=O). IR (película): 3419, 3333, 3046, 2959, 2929, 2872, 1695, 1520, 1452, 1379, 1265, 1082, 1036, 1015, 964, 822, 739, 667 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.0666, encontrado 436.0647.

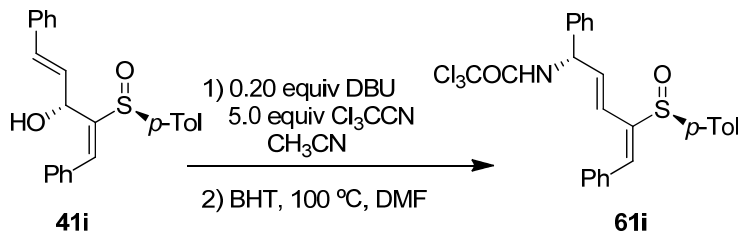
4.9.6.24. Síntesis de (-)-N-[(2S,3E,5E,S_S)-5-(p-Tolilsulfinil)deca-3,5-dien-2-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **62h**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxí vinil sulfóxido **42h** (30.1 mg, 0.150 mmol) en 1.5 mL de CH₃CN, con DBU (5 μ L, 5 mg, 0.030 mmol, 0.20 equiv), y Cl₃CCN (75 μ L, 108 mg, 0.748 mmol, 5.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (15 min) se obtuvo el correspondiente tricloroacetimidato. Sin purificación, a partir de una disolución del crudo en 1.5 mL de DMF y un cristal de BHT, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (50% Et₂O-hexano – Et₂O) se obtuvo una fracción pura de **62h** (41.5 mg, 80%) como aceite incoloro.

Datos de **62h**: *R_f* 0.40 (60% Et₂O-hexano). [α]_D²⁰ –21.0 (*c* = 1.02). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 0.89 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, H-10), 1.25 (d, 3 H, *J* = 6.9 Hz, H-1), 1.33 (sext, 2 H, *J* = 7.3 Hz, H-9), 1.47 (q, 2 H, *J* = 7.3 Hz, H-8), 2.28 (q, 2 H, *J* = 7.5 Hz, H-7), 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 4.44 (qd, 1 H, *J* = 6.9, 1.3 Hz, H-2), 5.90 (dd, 1 H, *J* = 16.2, 5.9 Hz, H-3), 6.08 (d, 1 H, *J* = 16.2 Hz, H-4), 6.45 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, NH), 6.51 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz, H-6), 7.22 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, *p*-Tol), 7.43 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 13.8 (C-10), 19.9 (C-1), 21.4 (CH₃ *p*-Tol), 22.3 (C-9), 28.2 (C-7), 31.0 (C-8), 49.0 (C-2), 92.5 (CCl₃), 120.3 (C-4), 125.3 (2 x *p*-Tol), 129.8 (2 x *p*-Tol), 134.8 (C-3), 137.5 (C-6), 140.67 y 140.11 y 141.4 (C-5 y 2 x *p*-Tol), 160.8 (C=O). IR (película): 3429, 2959, 2930, 2872, 1699, 1648, 1518, 1493, 1452, 1082, 1037, 1015, 822 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₁₉H₂₅Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 436.0666, encontrado 436.0684.

4.9.6.25. Síntesis de (+)-N-[(1S,2E,4E,S_S)-1,5-Difenil-4-(p-tolilsulfinil)penta-2,4-dien-1-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **61i**.

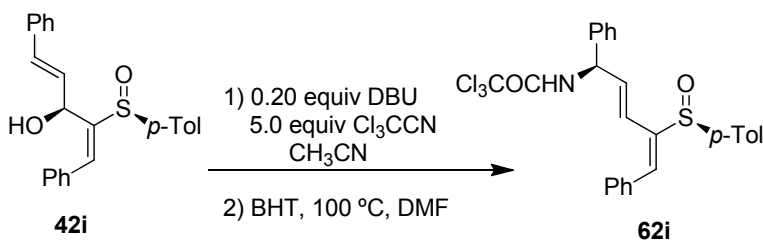


A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxí vinil sulfóxido **41i** (63 mg, 0.168 mmol) en 1.7 mL de CH₃CN, con DBU (5 μ L, 6 mg, 0.034 mmol, 0.20 equiv), y Cl₃CCN (84 μ L, 121 mg, 0.841 mmol, 5.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (15 min) se obtuvo el correspondiente tricloroacetimidato. Sin purificación, a partir de una disolución del crudo en 1.7 mL de DMF y un cristal de BHT, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (20%

Et₂O-hexano – Et₂O) se obtuvo una fracción pura de **61i** (70 mg, 80%) como aceite incoloro.

Datos de **61i**: R_f 0.25 (60% Et₂O-hexano). $[\alpha]^{20}_D$ +40.5 ($c = 1.50$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 5.49 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, H-1), 6.25 (dd, 1 H, $J = 16.3$, 6.5 Hz, H-2), 6.39 (dt, 1 H, $J = 16.2$, 1.3 Hz, H-3), 7.02 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, NH), 7.07-7.09 (m, 2 H, Ar), 7.17 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, *p*-Tol), 7.29-7.37 (m, 6 H, H-5 y Ar), 7.41-7.46 (m, 5 H, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 21.4 (CH₃ *p*-Tol), 57.0 (C-1), 92.4 (CCl_3), 123.8 (C-3), 125.9 (2 x Ar), 126.8 (2 x Ar), 128.4 (Ar), 128.7 (2 x Ar), 128.99 (Ar), 129.02 (2 x Ar), 129.7 (2 x Ar), 129.9 (2 x Ar), 132.5 (Ar), 133.4 (C-5), 134.1 (C-2), 138.1 (Ar), y 139.9 y 140.0 y 141.9 (C-4 y 2 x Ar), 161.0 (C=O). IR (película): 3244, 3057, 3028, 2923, 1709, 1596, 1515, 1494, 1449, 1265, 1082, 1038, 1015, 965, 928, 824, 755, 737, 697 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 518.0510, encontrado 518.0528.

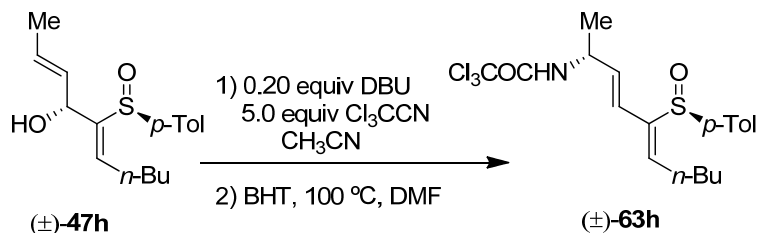
4.9.6.26. Síntesis de (+)-*N*-[(1*R*,2*E*,4*E*,*S*_S)-1,5-Difenil-4-(*p*-tolilsulfinil)penta-2,4-dien-1-il]-2,2,2-tricloroacetamida, **62i**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi vinil sulfóxido **42i** (72 mg, 0.192 mmol) en 1.9 mL de CH₃CN, con DBU (6 μL , 6 mg, 0.038 mmol, 0.20 equiv), y Cl₃CCN (97 μL , 139 mg, 0.961 mmol, 5.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (15 min) se obtuvo el correspondiente tricloroacetimidato. Sin purificación, a partir de una disolución del crudo en 2.0 mL de DMF y un cristal de BHT, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (50% Et₂O-hexano – Et₂O) se obtuvo una fracción pura de **62i** (89 mg, 90%) como aceite incoloro.

Datos de **62i**: R_f 0.25 (60% Et₂O-hexano). $[\alpha]^{20}_D$ +35.8 ($c = 1.20$). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 2.38 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 5.52 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, H-1), 6.22 (dd, 1 H, $J = 16.3$, 5.7 Hz, H-2), 6.39 (dt, 1 H, $J = 16.3$, 1.3 Hz, H-3), 6.80 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz, NH), 7.02-7.04 (m, 2 H, Ar), 7.21 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*-Tol), 7.27-7.36 (m, 6 H, Ar), 7.40-7.43 (m, 3 H, H-5 y Ar), 7.49 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*-Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), HSQC δ 21.5 (CH₃ *p*-Tol), 56.9 (C-1), 92.4 (CCl_3), 123.0 (C-3), 126.2 (2 x Ar), 127.2 (2 x Ar), 128.5 (Ar), 128.7 (2 x Ar), 128.9 (Ar), 129.1 (2 x Ar), 129.7 (2 x Ar), 130.0 (2 x Ar), 132.2 (Ar), 133.0 (C-5), 134.2 (C-2), 137.9 (Ar), y 139.8 y 140.1 y 142.1 (C-4 y 2 x Ar), 161.0 (C=O). IR (película): 3418, 3244, 3057, 3028, 2923, 1709, 1596, 1515, 1494, 1449, 1082, 1038, 1015, 965, 928, 824, 755, 737, 697 cm^{-1} . EMAR (ES) m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 518.0510, encontrado 518.0522.

4.9.6.27. Síntesis de (\pm)-*N*-[(2*R*,3*E*,5*Z*,*S_S*)-5-(*p*-Tolilsulfinil)deca-3,5-dien-2-il]-2,2,2-tricloroacetamida, (\pm)-63h.

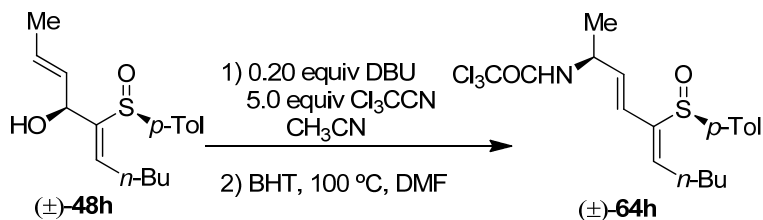


A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi vinil sulfóxido (\pm)-**47h** (22 mg, 0.075 mmol) en 0.8 mL de CH₃CN, con DBU (3 μ L, 3 mg, 0.015 mmol, 0.20 equiv), y Cl₃CCN (38 μ L, 54 mg, 0.376 mmol, 5.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (15 min) se obtuvo el correspondiente tricloroacetimidato. Sin purificación, a partir de una disolución del crudo en 0.8 mL de DMF y un cristal de BHT, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (50% Et₂O-hexano – Et₂O) se obtuvo una fracción pura de (\pm)-**63h** (28 mg, 88%) como aceite incoloro.

Datos parciales del tricloroacetimidato de (\pm)-**47h** (del crudo): ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0.90 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H-10), 1.67 (d, 3 H, *J* = 6.5 Hz, H-1), 2.30 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.46-2.53 (m, 1 H, H-7a), 2.63-2.76 (m, 1 H, H-7b), 5.51 (ddd, 1 H, *J* = 15.3, 5.6, 1.6 Hz, H-3), 5.72-5.84 (m, 1 H, H-2), 6.10 (d, 1 H, *J* = 5.5 Hz, H-4), 6.43 (dd, 1 H, *J* = 8.5, 7.1 Hz, H-6), 7.17 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz, *p*-Tol), 7.40 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz, *p*-Tol), 8.01 (s, 1 H, NH).

Datos de (\pm)-**63h**: *R_f* 0.38 (10% Et₂O-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 0.93 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, H-10), 1.21 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, H-1), 1.38-1.53 (m, 4 H, H-8 y H-9), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.51 (dq, 1 H, *J* = 14.5, 7.2 Hz, H-7a), 2.70 (dq, 1 H, *J* = 14.9, 7.6 Hz, H-7b), 4.38-4.50 (m, 1 H, H-2), 6.00 (dd, 1 H, *J* = 15.9, 4.3 Hz, H-3), 6.04 (d, 1 H, *J* = 16.0 Hz, H-4), 6.21 (t, 1 H, *J* = 7.4 Hz, H-6), 6.53 (d, 1 H, *J* = 6.5 Hz, NH), 7.26 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz, *p*-Tol), 7.39 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 13.8 (C-10), 19.5 (C-1), 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 22.3 (C-9), 28.7 (C-7), 31.5 (C-8), 48.7 (C-2), 92.6 (CCl₃), 122.9 (C-4), 124.2 (2 x *p*-Tol), 129.8 (2 x *p*-Tol), 133.3 (C-3), 139.5 (*p*-Tol), 140.0 (C-6), 140.8 y 141.7 (C-5 y *p*-Tol), 160.8 (C=O). IR (película): 3419, 3251, 3037, 2959, 2930, 2872, 1709, 1520, 1493, 1454, 1082, 1037, 1015, 965, 823, 745, 667 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₁₉H₂₅Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 436.0666, encontrado 436.0667.

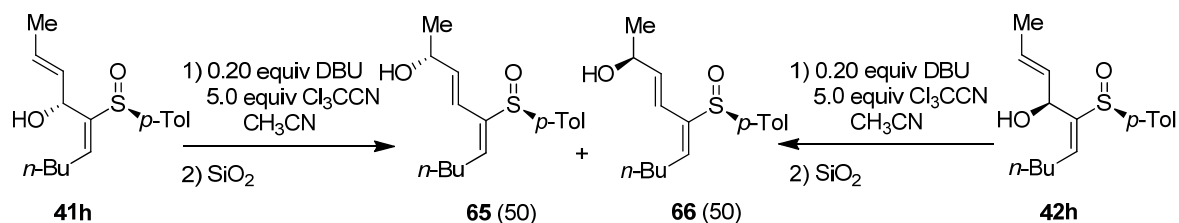
4.9.6.28. Síntesis de (\pm)-*N*-[(2*S*,3*E*,5*Z*,*S_S*)-5-(*p*-Tolilsulfinil)deca-3,5-dien-2-il]-2,2,2-tricloroacetamida, (\pm)-64h.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi vinil sulfóxido (\pm)-**48h** (49 mg, 0.168 mmol) en 1.7 mL de CH₃CN, con DBU (6 μ L, 6 mg, 0.034 mmol, 0.20 equiv), y Cl₃CCN (84 μ L, 120 mg, 0.838 mmol, 5.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (15 min) se obtuvo el correspondiente tricloroacetimidato. Sin purificación, a partir de una disolución del crudo en 1.7 mL de DMF y un cristal de BHT, siguiendo el procedimiento general (1 d), y tras purificación cromatográfica (50% Et₂O-hexano – Et₂O) se obtuvo una fracción pura de (\pm)-**64h** (69 mg, 95%) como aceite incoloro.

Datos de (\pm)-**64h**: R_f 0.33 (10% Et₂O-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 0.93 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-10), 1.24 (d, 3 H, J = 6.9 Hz, H-1), 1.38-1.53 (m, 4 H, H-8 y H-9), 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.52 (dq, 1 H, J = 14.5, 7.2 Hz, H-7a), 2.70 (dq, 1 H, J = 14.9, 7.7 Hz, H-7b), 4.38-4.45 (m, 1 H, H-2), 6.00 (d, 1 H, J = 16.0 Hz, H-4), 6.02 (dd, 1 H, J = 15.9, 4.9 Hz, H-3), 6.22 (t, 1 H, J = 8.0 Hz, H-6), 6.54 (s ancho, 1 H, NH), 7.23 (d, 2 H, J = 7.9 Hz, *p*-Tol), 7.37 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 13.8 (C-10), 20.0 (C-1), 21.3 (CH₃ *p*-Tol), 22.3 (C-9), 28.7 (C-7), 31.5 (C-8), 48.7 (C-2), 92.6 (CCl₃), 122.0 (C-4), 124.2 (2 x *p*-Tol), 129.8 (2 x *p*-Tol), 133.6 (C-3), 139.4 (*p*-Tol), 139.8 (C-6), 140.7 y 141.7 (C-5 y *p*-Tol), 160.8 (C=O). IR (película): 3419, 3251, 3037, 2959, 2930, 2872, 1709, 1645, 1520, 1493, 1454, 1379, 1258, 1082, 1037, 1015, 965, 823, 745, 667 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₁₉H₂₅Cl₃NO₂S [M+H]⁺ 436.0666, encontrado 436.0667.

4.9.6.29. Síntesis de (2*R*,3*E*,5*E*,*S*_S)-5-(*p*-Tolilsulfinil)deca-3,5-dien-2-ol, **65**, y (2*S*,3*E*,5*E*,*S*_S)-5-(*p*-Tolilsulfinil)deca-3,5-dien-2-ol, **66**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi vinil sulfóxido **41h** (46 mg, 0.230 mmol) en 2.3 mL de CH₃CN, con DBU (7 μ L, 7 mg, 0.046 mmol, 0.20 equiv), y Cl₃CCN (115 μ L, 166 mg, 1.15 mmol, 5.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (15 min) se obtuvo el correspondiente tricloroacetimidato. Tras purificación cromatográfica en gel de sílice (50% Et₂O-CH₂Cl₂ – Et₂O) se obtuvo una mezcla 50:50 de **65**:**66** (35 mg, 76%) como aceite incoloro.

Los datos espectroscópicos del tricloroacetimidato de **41h** (del crudo) eran idénticos a los descritos anteriormente.

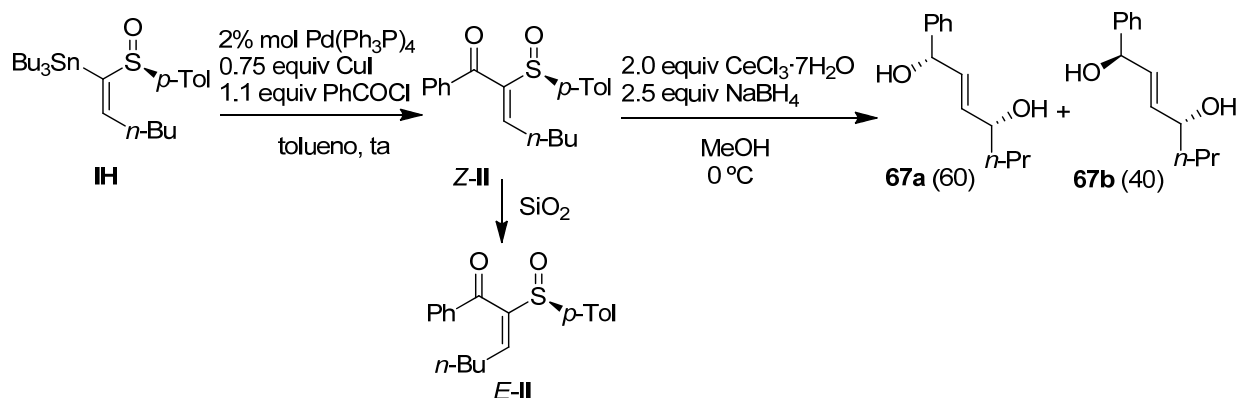
A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi vinil sulfóxido **42h** (30.0 mg, 0.030 mmol) en 1.5 mL de CH₃CN, con DBU (5 μ L, 5 mg, 0.03 mmol, 0.20 equiv), y Cl₃CCN (75 μ L, 108 mg, 0.748 mmol, 5.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (15 min) se obtuvo el correspondiente tricloroacetimidato. Tras purificación cromatográfica en gel de sílice (50% Et₂O-CH₂Cl₂ – Et₂O) se obtuvo una mezcla 50:50 de **65**:**66** (42 mg, 80%) como aceite incoloro.

Los datos espectroscópicos del tricloroacetimidato de **42h** (del crudo) eran idénticos a los descritos anteriormente.

Datos de **65** (de la mezcla): R_f 0.45 (40% Et₂O-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 0.89 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-10), 1.13 (d, 3 H, J = 6.4 Hz, H-1), 1.34 (sext, 2 H, J = 7.2 Hz, H-9), 1.46 (quint, 2 H, J = 7.0 Hz, H-8), 1.75 (s ancho, 1 H, OH), 2.29 (q, 2 H, J = 7.4 Hz, H-7), 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 4.23 (m ancho, 1 H, H-2), 5.92 (dd, 1 H, J = 16.2, 5.5 Hz, H-3), 6.12 (d, 1 H, J = 6.6 Hz, H-4), 6.47 (t, 1 H, J = 7.6 Hz, H-6), 7.22 (d, 2 H, J = 8.0 Hz, *p*-Tol), 7.45 (d, 2 H, J = 8.2 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 13.8 (C-10), 21.4 (C-1), 22.3 (CH₃ *p*-Tol), 23.1 (C-9), 28.03 (C-7), 31.1 (C-8), 68.46 (C-2), 118.3 (C-4), 125.50 (2 x *p*-Tol), 129.68 (2 x *p*-Tol), 135.4 (C-6), 139.4 (C-3), 140.40 y 140.54 y 141.42 (C-5 y 2 x *p*-Tol). IR (película): 3391, 2965, 2929, 2872, 1646, 1597, 1493, 1456, 1401, 1366, 1303, 1145, 1082, 1035, 965, 809 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₁₇H₂₄NaO₂S [M+H]⁺ 315.1627, encontrado 315.1614.

Datos parciales de **66** (de la mezcla): R_f 0.45 (40% Et₂O-CH₂Cl₂). Los datos espectroscópicos son idénticos a los de **65**, excepto para ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 1.16 (d, 3 H, J = 6.9 Hz, H-1), 6.08 (d, 1 H, J = 6.5 Hz, H-4). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 28.05 (C-7), 68.50 (C-2), 125.47 (2 x *p*-Tol), 129.66 (2 x *p*-Tol), 134.6 (C-6), 139.5 (C-3), 140.41 y 140.49 y 141.42 (C-5 y 2 x *p*-Tol).

4.9.7. Síntesis de 1-Fenil-2-hepteno-1,3-diol, **67**.



A una disolución de 1.0 equiv de sulfinil vinil stannano **IH**¹⁸¹ (111 mg, 0.217 mmol) y 1.1 equiv de cloruro de benzoílo (28 μ L, 34 mg), en tolueno (2.2 mL) se añadió 0.02 equiv de Pd(Ph₃P)₄ (13 mg, 0.011 mmol) y 0.75 equiv de Cul (31 mg, 0.163 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente monitorizando la reacción por CCF hasta la desaparición del producto de partida (1 h). El crudo se concentró, eliminando el disolvente a presión reducida para obtener el intermedio **Z-II**.

¹⁸¹ Paley, R. S.; de Dios, A.; Estroff, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Ventura, M. P.; Weers, H. L.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Dorado, R.; Morente, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6326-6343.

Sin purificación alguna, el crudo de reacción se disolvió en 2.0 mL de MeOH, a 0 °C y se añadió 2.0 equiv de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (160 mg, 0.430 mmol) y 2.5 equiv de NaBH_4 (21 mg, 0.55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente monitorizando la reacción por CCF hasta la desaparición del producto de partida (1 h). El crudo se concentró, eliminando el disolvente a presión reducida, obteniendo una mezcla 60:40 de dioles **67**. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10-60% EtOAc-hexano) proporcionó **67a** (10 mg, 25%) y **67b** (8 mg, 20%).

Datos parciales de **Z-II** (del crudo): R_f 0.30 (10% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.78 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, H-7), 1.17-1.48 (m, 4 H, H-5 y H-6), 2.34 (s, 3 H, CH_3 *p*-Tol), 2.83 (qd, 2 H, $J = 7.7$, 1.6 Hz, H-4), 6.68 (t, 1 H, $J = 7.9$ Hz, H-3), 7.13-7.68 (m, 9 H, Ar).

Datos parciales de **67a**: R_f 0.20 (40% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), COSY δ 0.90 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, H-7), 1.30-1.52 (m, 4 H, H-5 y H-6), 1.44 (d, 1 H, $J = 4.3$ Hz, OH H-4), 1.89 (d, 1 H, $J = 3.7$ Hz, OH H-1), 4.14 (quint, 1 H, $J = 6.1$ Hz, H-4), 5.21 (dd, 1 H, $J = 6.1$, 3.7 Hz, H-1), 5.80 (ddd, 1 H, $J = 15.5$, 6.0, 0.8 Hz, H-3), 5.87 (ddd, 1 H, $J = 15.4$, 6.1, 0.9 Hz, H-2), 7.26-7.29 (m, 1 H, Ph), 7.34-7.35 (m, 4 H, Ph). $^{13}\text{C RMN}$, HSQC (CDCl_3 , 125 MHz) δ 14.0 (C-7), 18.6 (C-6), 39.4 (C-5), 72.0 (C-4), 74.5 (C-1), 126.2 (2 x Ph), 127.8 (Ph), 128.6 (2 x Ph), 132.6 (C-3) 134.3 (C-2), 142.8 (Ph).

Datos parciales de **67b**: R_f 0.30 (40% EtOAc-hexano). Las señales de RMN coinciden con las de **67a**.

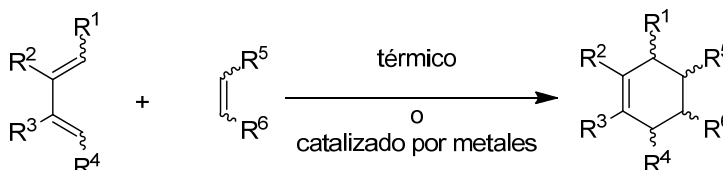
Capítulo 5

REACTIVIDAD DE SULFINIL DIENIL AMINAS QUIRALES

5.1. INTRODUCCIÓN.

Tradicionalmente los dienos conjugados han sido utilizados en reacciones de cicloadición, siendo las más comunes y estudiadas las cicloadiciones [4+2], y dentro de ellas, como caso particular, pero clave y pionero, con una ingente bibliografía detrás, desde su descubrimiento y puesta en práctica en 1928, la cicloadición Diels-Alder¹⁸² (Esquema 5.1).

Esquema 5.1



La difícil diferenciación de los dos dobles enlaces de los 1,3-dienos, que empieza a obtener resultados en nuestros días con el desarrollo de nuevos métodos de reacción, junto con el enorme potencial, tanto en reactividad como en la creación de nuevos centros estereogénicos, de la reacción de Diels-Alder, ha motivado que dichas estructuras conjugadas hayan sido utilizadas fundamentalmente en este tipo de cicloadición [4+2].

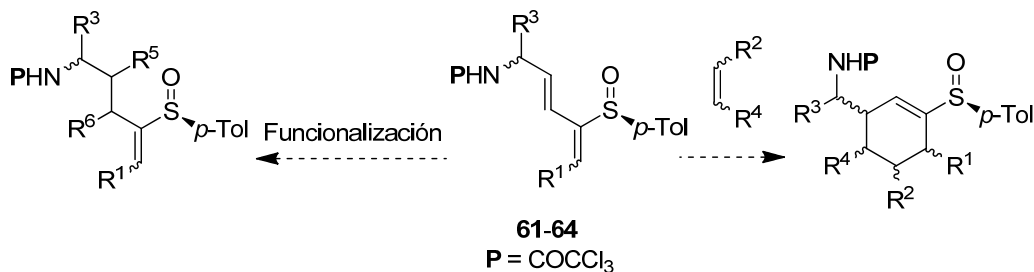
5.2. OBJETIVOS.

Las sulfinil dienil aminas sintetizadas en la segunda parte del capítulo anterior por transposición de Overman de sustratos bisalílicos presentan unas características estructurales

¹⁸² Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122. Para revisiones generales sobre la reacción de Diels-Alder: (a) Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press; New York, 1990. (b) Oppolzer, W. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I. Eds.; Pergamon Press: New York, 1991; Vol. 5, pp 315-399. (c) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698. (d) Takao, K.; Munakata, R.; Tadano, K.-i. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779-4807. (e) Raymond, S.; Cossy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359-5406. Para revisiones generales de Diels-Alder asimétrica, véase: (f) Paquette, L. A. *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D. Ed.; Academic Press: New York, 1984; Vol. 3, pp 455-501. (g) Taschner, M. J. *Asymmetric Diels-Alder Reactions*; Jai Press, Inc.: Greenwich, 1989; Vol. 1, pp 1-101. (h) Krohn, K. en *Organic Synthesis Highlights*; Muzler, J.; Altenbach, H.-J.; Braun, M.; Krohn, K.; Reissig, H.-U. Eds.; VCH: Weinheim, **1991**, 54-65. (i) Ruck-Braun, K.; Kunz, H. *Chiral Auxiliaries in Cycloadditions*, Wiley-VCH. New-York, 1999. Para revisiones sobre reacciones Diels-Alder catalíticas enantioselectivas, véase: (j) Jurczak, J.; Bauer, T.; Chapuis, C. en *Stereoselective Synthesis*; Houben-Weyl, 4th Ed.; Helmchen, G.; Hoffman, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, 1996; Vol. E21/5, pp 2735-2871. (k) Dias, L. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 289-332. (l) Dell, C. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3873-3905. (m) Evans, D. A.; Johnson, J. S. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds.; Springer: New York, 1999; Vol. III, pp 1177-1235. (n) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650-1667. (o) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; Von Matt, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7559-7573. (p) Evans, D. A.; Barnes, D. M.; Johnson, J.; Lectka, T.; Von Matt, P.; Miller, S. J.; Murry, J. A.; Norcross, R. D.; Shanghnessy, E. A.; Campos, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582-7594. (q) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244. (r) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458-2460. (s) Huang, Y.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5950-5951. (t) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M.; González, A.; Arceo, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13942-13943. (u) Ryu, D. H.; Zhou, G.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4800-4802. Para una revisión de dienos quirales: (v) Winterfeldt, E. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 827-843. Para revisiones específicas de utilización de dienos quirales en cicloadiciones Diels-Alder, véase: (w) Fringelli, F.; Tatichi, A. *Dienes in the Diels-Alder Reaction*; Wiley: New York, 1990. (x) Barluenga, J.; Suárez-Sobrinho, A.; López, L. A. *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 4-15.

interesantes para explorar su reactividad, buscando procesos estereoselectivos. La presencia del grupo sulfinilo sobre una de las insaturaciones puede hacer posible la tan perseguida diferenciación de los dos dobles enlaces. Estudiaremos la cicloadición Diels-Alder de nuestras dienil aminas, así como la diferenciación de ambas insaturaciones, en base a su distinto carácter electrónico y estérico (Esquema 5.2).

Esquema 5.2



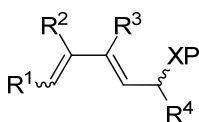
5.3. ANTECEDENTES DE LA REACTIVIDAD DE 1,3-DIENOS QUIRALES.

Expondremos los antecedentes de la reactividad de estas estructuras considerando de forma independiente las dienil aminas quirales que poseen un centro estereogénico en la posición alílica y por otra parte los dienos que soportan un grupo sulfinilo quiral en alguna de sus posiciones. Nuestras sulfinil dienil aminas pueden considerarse estructuras híbridas de ambas, siendo la primera vez que se estudia su reactividad.

5.3.1. REACTIVIDAD DIELS-ALDER DE 5-HIDROXI- Y 5-AMINO-1,3-DIENOS QUIRALES.

Este tipo de compuestos (Esquema 5.3) ha sido utilizado fundamentalmente en reacciones de Diels-Alder, habiéndose estudiado su capacidad de diastereoselección a través de la selectividad π -facial de la cicloadición.

Esquema 5.3

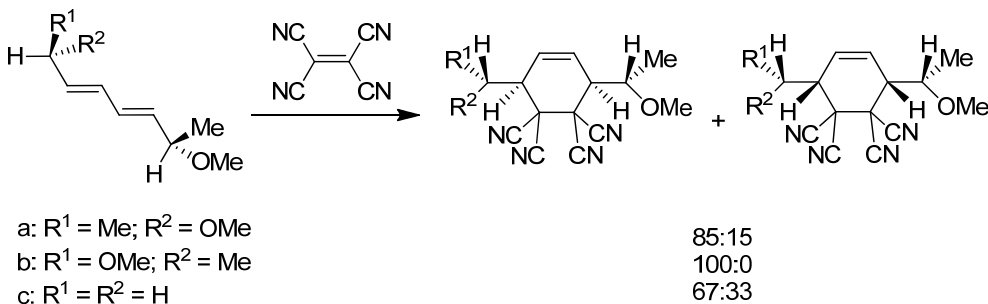


X = O, N

Hasta la década de los años 80, los mayores esfuerzos en la variante asimétrica de la reacción de Diels-Alder se habían centrado en el uso de dienófilos quirales, normalmente a través del empleo de sistemas olefínicos con un centro estereogénico en la posición alílica, debido a su fácil síntesis. Por el contrario, no es hasta mediados de los años 80 cuando las miradas se dirigen hacia el uso de sistemas diénicos ópticamente puros, es decir, dobles enlaces conjugados con un centro estereogénico en la posición alílica, normalmente llevando unido un heteroátomo, la mayor parte de las veces oxígeno. Sin embargo, la síntesis de este tipo de estructuras era más complicada.

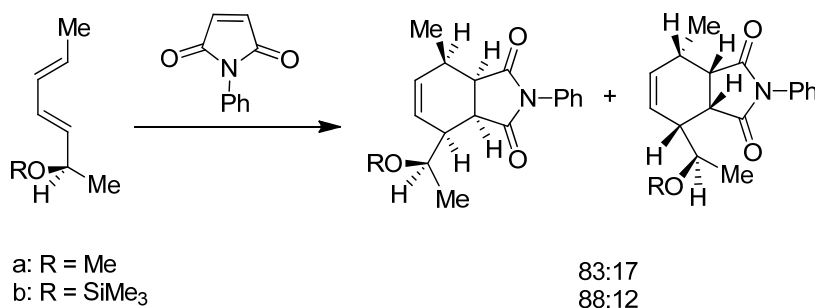
Una de las primeras publicaciones centradas en el estudio de la estereoselectividad en la cicloadición Diels-Alder de 1,3-dienos quirales data de 1984, por el grupo de Carrié,¹⁸³ donde evalúan la inducción asimétrica cooperativa de dos centros estereogénicos a ambos lados de un 1,3-butadieno. En la cicloadición con tetracianoetileno (TCNE) observan un elevado grado de diastereoselección, que puede llegar a ser total, dependiendo de la existencia de uno o dos centros estereogénicos, así como su configuración relativa. Su estudio se limita al uso de heteroátomos oxigenados (Esquema 5.4).

Esquema 5.4



Un año más tarde el grupo de Franck¹⁸⁴ aborda de forma directa el uso de dienos quirales, preparando dos dienos con sustitución oxigenada en la posición alílica, y distinto grupo protector. Observa una diastereoselección en la cicloadición con *N*-fenilmaleimida (NPM) que va de 83:17 a 88:12, dependiendo del grupo protector (Esquema 5.5). Franck formula unas reglas iniciales, basadas en pocos ejemplos, para predecir la preferencia en la diastereoselección facial, pero dejan de ser válidas con los ejemplos que se van generando en la bibliografía.

Esquema 5.5



Al año siguiente Kozikowski,¹⁸⁵ inmerso en la síntesis total de la actinobolina, pretende como paso clave en la formación del esqueleto de ciclohexano el uso de una cicloadición Diels-Alder asimétrica. Lleva a cabo un estudio de la selectividad π -facial, utilizando el primer ejemplo que emplea nitrógeno como heteroátomo en la posición alílica del dieno, sintetizado a partir de una cetona α,β -insaturada por enolización y protección como silil enol éter (Esquema 5.6). Utiliza

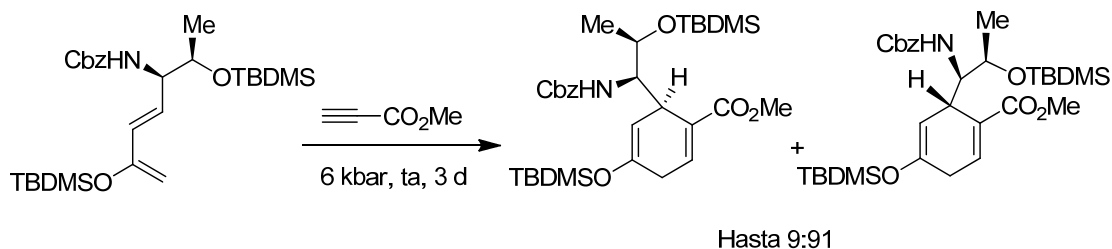
¹⁸³ Grée, R.; Kessabi, J.; Mosset, P.; Martelli, J.; Carrié, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3697-3700.

¹⁸⁴ Franck, R. W.; Argade, S.; Subramaniam, C. S.; Frechet, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3187-3190.

¹⁸⁵ (a) Kozikowski, A. P.; Nieduzak, T. R.; Springer, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 819-822. (b) Kozikowski, A. P.; Nieduzak, T. R.; Konoike, T.; Springer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5167-5175.

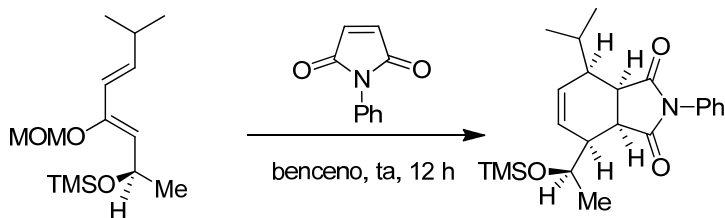
varios dienófilos, consiguiendo una diastereoselección de hasta 91:9. Sin embargo, el aspecto más notable es el cambio en el control de la facialidad del sistema diénico, que es opuesto al encontrado por Franck en el ejemplo anterior, y que los autores no saben explicar, relacionándolo con posibles efectos estéricos bien del carbamato (en lugar del alcohol utilizado por Franck), o bien del alquino (en lugar del alqueno usado por Franck).

Esquema 5.6



De forma paralela, McDougal *et al.*¹⁸⁶ utilizan un dieno con sustitución alílica oxigenada, generado a partir de una cetona α,β -insaturada. Además posee un sustituyente alcoxi en disposición relativa *cis* al sustituyente alílico, lo cual refuerza la diastereoselección del proceso, pues ya era conocido que en el curso de la cicloadición se tienden a minimizar las interacciones 1,3-axiales, favoreciendo uno de los conformeros reactivos. De esta manera, en la cicloadición de su dieno, con NPM obtienen un completo diastereocontrol facial del proceso, con similares resultados a los predichos por Franck (Esquema 5.7).

Esquema 5.7



Aprovechando los primeros resultados experimentales obtenidos por otros grupos, Houk¹⁰⁷ y Hehre¹⁸⁷ llevaron a cabo estudios computacionales, bien en términos de estabilidad de los estados de transición, bien basados en la estabilidad conformacional de los reactivos, para intentar racionalizar la diastereotopidad de la cicloadición. Sin embargo, cada uno llegaba a resultados opuestos.

En el año 1988, Franck¹⁸⁸ decide estudiar la posibilidad de elaborar una serie de reglas para la mejor comprensión de la diastereotopidad de la cicloadición Diels-Alder, en base a los trabajos experimentales publicados hasta la fecha, teniendo en cuenta los estudios teóricos arriba

¹⁸⁶ McDougal, P. G.; Rico, J. G.; VanDerveer, D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4492-4494.

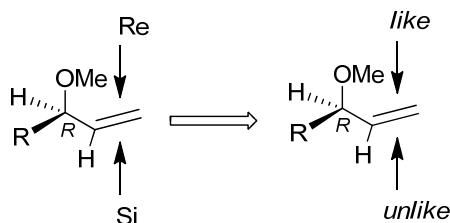
¹⁰⁷ Houk, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y. D.; Rondan, N. G.; Jager, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880-3882.

¹⁸⁷ Kahn, S. D.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 663-666.

¹⁸⁸ Tripathy, R.; Franck, R. W.; Onan, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3257-3262.

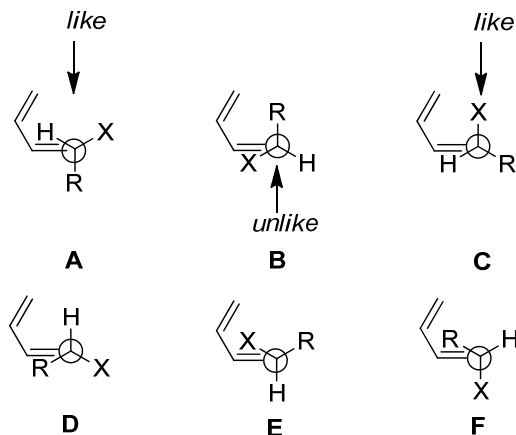
mencionados. Se asume la nomenclatura propuesta inicialmente por Seebach-Prelog,¹⁸⁹ que se basa en describir la topicidad relativa en la aproximación o adición sobre la cara de un doble enlace con un centro estereogénico en la posición alílica. Para el caso que nos atañe, se podría resumir en que la adición sobre la cara Si de un doble enlace con un sustituyente en la posición alílica de configuración *R* se denominaría *unlike*, mientras que la adición por la cara Re del mismo supuesto se denominaría *like* (Esquema 5.8).

Esquema 5.8



Dicho esto, el autor concluye que la teoría propuesta por Houk predice la formación del producto *unlike*, mientras que la de Hehre predice la formación de productos *like*, siempre que el sustituyente alílico sea oxígeno. Asimismo realiza un análisis de diferentes confórmeros **A-F**, de tal forma que asigna los confórmeros **A** y **C** a la predicción de Hehre donde o bien R o bien X se dispone alejado del sistema diénico, y por tanto responsable de productos *like*. De forma opuesta asigna el confórmero **B** a la predicción de Houk, responsable de productos *unlike* (Esquema 5.9).

Esquema 5.9

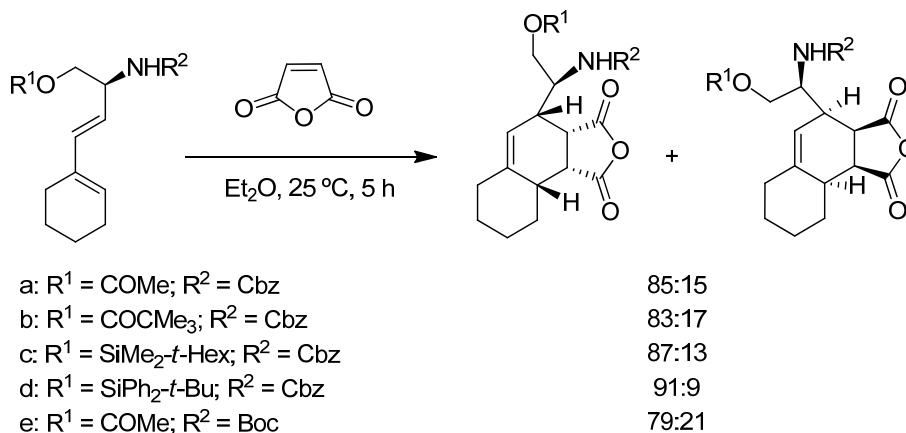


De forma general, con el uso de dienos de tipo NPM, anhídrido maleico o acroleína, se suelen obtener como productos mayoritarios los predichos según Hehre, a través de aproximación *like*. Sin embargo, con el uso de dienófilos acetilénicos, debido a interacciones repulsivas en la aproximación al dieno, o bien cuando los dos estados de transición que conducen a productos *like* o *unlike* son muy parecidos, se cumple la predicción de Houk, obteniéndose como mayoritarios productos *unlike*. A pesar de esto, de forma general los caminos que conducen a productos *like* o *unlike* son energéticamente muy similares, de ahí que la diastereoselectividad no sea excelente.

¹⁸⁹ Seebach, D.; Prelog, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 654-660.

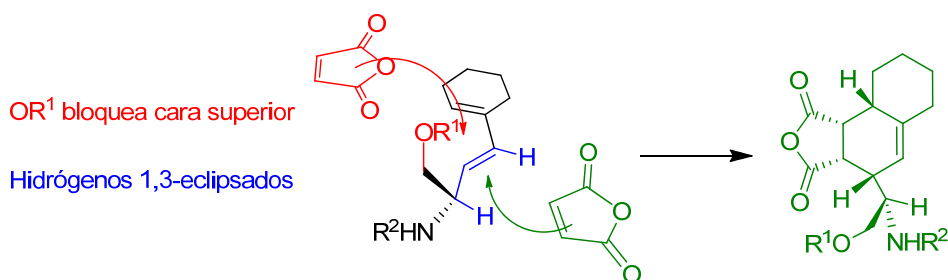
Años más tarde, en 1996 el grupo de Crisp¹⁹⁰ publica el trabajo más completo hasta la fecha de reacción Diels-Alder de 1,3-dienos quirales, con sustitución nitrogenada en la posición alílica. Para su estudio elabora un dieno modelo, con distinta sustitución en el nitrógeno unido a la posición alílica, así como al oxígeno en la posición homoalílica, más alejada, obteniendo diastereoselectividades de buenas a muy buenas (desde 79:21 hasta 91:9), dependiendo de las condiciones de reacción y de los grupos protectores, pero siempre a favor del mismo diastereoisómero (Esquema 5.10).

Esquema 5.10



Esto le lleva a explicar la diastereotopidad en base a una serie de conformeros de los cuales el que conduce a la formación del producto mayoritario es aquel en el que se minimizan las interacciones 1,2 y 1,3, eclipsando el hidrógeno de la posición alílica con el hidrógeno del doble enlace. De esta forma, el grupo nitrogenado queda alejado del sistema diénico, mientras que el sustituyente voluminoso de la posición homoalílica bloquea una de las caras del doble enlace, controlando la diastereotopidad del proceso (Esquema 5.11).

Esquema 5.11



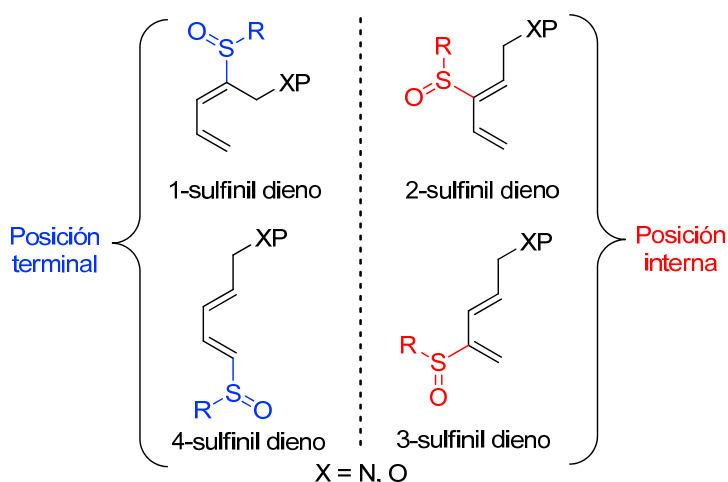
5.3.2. REACTIVIDAD DIELS-ALDER DE SULFINIL DIENOS CONJUGADOS QUIRALES.

La incorporación del grupo sulfinilo en un sistema diénico como fuente de diastereotopidad facial en la reacción de Diels-Alder es incluso anterior a los casos ya estudiados

¹⁹⁰ Crisp, G. T.; Gebauer, M. G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8425-8431.

con un centro estereogénico en la posición alílica. Existen trabajos y revisiones^{2m,191} que dan prueba de ello, por lo que aquí nos limitaremos a realizar una revisión somera de la cuestión, sin dejar de lado los ejemplos más importantes y relevantes, algunos de ellos llevados a cabo en nuestro grupo de investigación. Para facilitar el estudio, distinguiremos los casos considerando la posición del grupo sulfinilo en el sistema diénico, según aparece en el esquema 5.12.

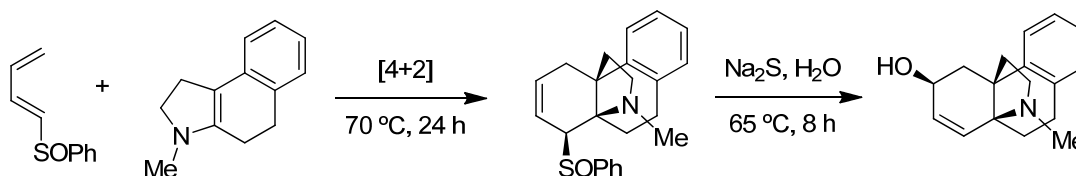
Esquema 5.12



Sulfóxido en la posición terminal del dieno

El trabajo del profesor Evans^{48a} en el año 1972 puede considerarse el primer ejemplo de la aplicación de dienil sulfóxidos en Diels-Alder, llevando a cabo la cicloadición de 1-sulfinilbutadieno con un derivado de indol, con total diastereocontrol (Esquema 5.13), encadenando una cicloadición [4+2] y una transposición [2,3]-sigmatrópica, en un trabajo conciso y brillante que abrió la puerta a trabajos posteriores.

Esquema 5.13



Once años más tarde, en 1983, Overman¹⁹² estudia la selectividad endo/exo en la cicloadición de 1-sulfinil-4-aminobutadieno con aldehídos y cetonas α,β -insaturados, obteniendo una relación 91:9 para aldehídos y exclusivamente el producto endo para la cetona

² (m) García Ruano, J. L.; Cid de la Plata, B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, 1-126.

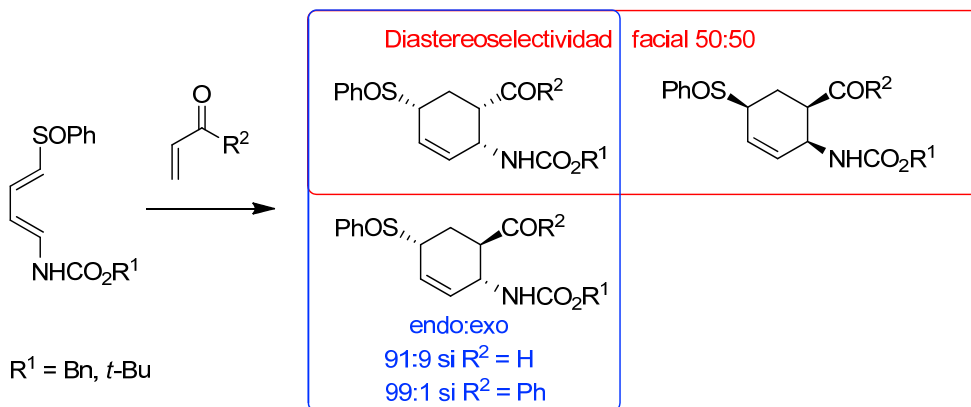
¹⁹¹ Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1339-1367.

⁴⁸ (a) Evans, D. A.; Andrews, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3672-3674.

¹⁹² Overman, L. E.; Petty, C. B.; Ban, T.; Huang, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6335-6337.

(Esquema 5.14). Sin embargo, la diastereoselección facial era nula, obteniendo los dos posibles isómeros en idénticas proporciones.

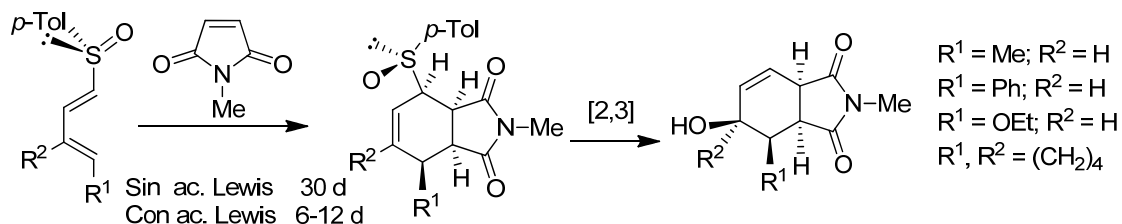
Esquema 5.14



Sin embargo es Posner,¹⁹³ en 1985 el primero en hacer clara referencia, no sólo a la selectividad endo/exo, sino a la capacidad directora del sulfóxido en la facialidad de la cicloadición, consiguiendo elevado grado de selectividad endo y alto control facial.

Hasta el momento todos los estudios se habían llevado a cabo con 1-sulfinildienos racémicos, siendo en 1994, cuando el grupo de Carreño y García-Ruano⁵² utilizan por primera vez compuestos ópticamente puros en la cicloadición Diels-Alder de 1-sulfinil dienos con dienófilos de tipo NPM o anhídrido maléico, consiguiendo productos endo, con muy elevado control facial. Los autores racionalizan los resultados estereoquímicos en base a una aproximación endo del dienófilo por la cara menos impedida del dieno, adoptando una conformación *S-trans* de los enlaces $\text{S}=\text{O}$ y $\text{C}=\text{C}$ (Esquema 5.15).

Esquema 5.15



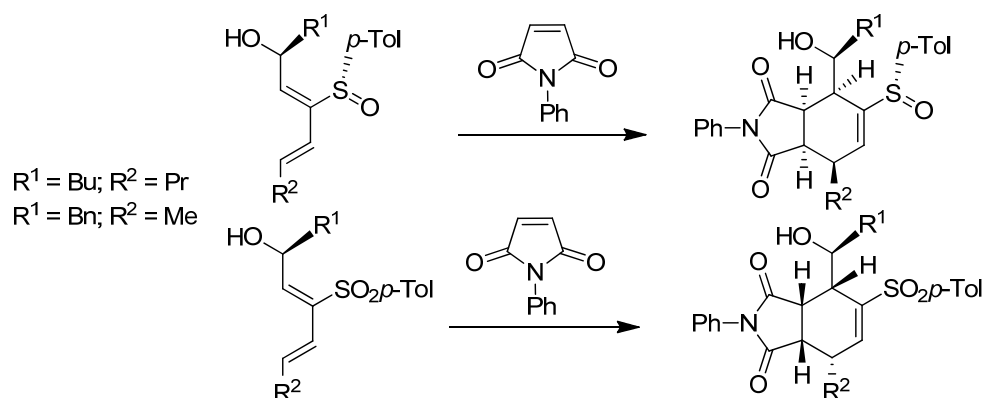
¹⁹³ Posner, G. H.; Harrison, W. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1786-1787.

⁵² (a) Arce, E.; Carreño, M. C.; Cid, M. B.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3421-3426. (b) Carreño, M. C.; Cid, M. B.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2151-2158.

¹⁹⁶ Gosselin, P.; Bonfand, E.; Maignan, C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9049-9052.

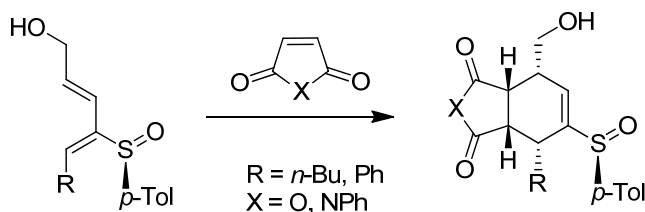
Poco tiempo después, del seno de nuestro grupo de investigación^{16a,16c} emerge un trabajo donde se utilizó un 2-sulfinil dieno que poseía un centro estereogénico en la posición alílica contigua a la posición del sulfóxido y en disposición relativa *cis*. Se observó un completo control estereoquímico en la cicloadición con NPM, aproximándose el dienófilo por la cara opuesta a donde se encuentra el grupo *p*-tolilo (Esquema 5.18). Utilizando la sulfona correspondiente se observó, de nuevo un total estereocontrol del proceso, si bien con una diastereoselectividad facial opuesta a la del ejemplo utilizando sulfóxido. En este estudio se concluye que existe un control total por parte del sulfóxido, en la aproximación del dienófilo por una de las caras del dieno (la que no bloquea el sulfinilo), si bien existe también un control total por parte del sustituyente alílico en la aproximación del dienófilo, por la cara contraria.

Esquema 5.18



Un estudio completo, ampliando esa investigación inicial, incluye el estudio de 3-sulfinil dienos, con sustitución alílica oxigenada, pero sin ningún centro estereogénico en dicha posición alílica (Esquema 5.19). Se estudió, por tanto, el estereocontrol que el grupo sulfóxido, como único elemento estereodiferenciador, podía ejercer en la cicloadición Diels-Alder, de este sulfinil dieno que posee el grupo sulfóxido en la misma posición que nuestras dienil aminas, pero carente de nuestro centro estereogénico adicional en la posición alílica.

Esquema 5.19

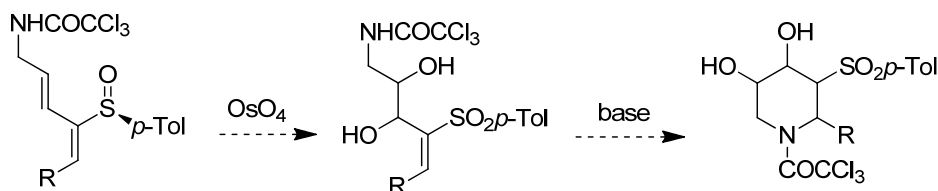


¹⁶ (a) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Viso, A. *Chem. Commun.* **1998**, 409-410. (c) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5136-5145.

5.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Aprovechando las primeras estructuras de las dienil aminas que se sintetizaron por transposición de Overman de alcoholes bisalílicos, nos propusimos la funcionalización de uno de los dobles enlaces, el menos electrodeficiente, por dihidroxilación con OsO_4 catalítico, para promover una ciclación intramolecular que conduciría a heterociclos (Esquema 5.20).

Esquema 5.20



En primer lugar llevamos a cabo la dihidroxilación de las sulfinil dienil aminas sencillas que teníamos en ese momento, con sustitución alifática (**61e**, $R = n\text{-Bu}$) y aromática (**61f**, $R = \text{Ph}$) en el vinil sulfóxido. Se obtuvieron las dihidroxi vinil sulfonas correspondientes **68e** y **68f** con muy buenos rendimientos (Tabla 5.1). Al oxidarse el grupo sulfinilo a la sulfona no se cuantificó la posible estereoselección del proceso, no habiéndose medido el posible exceso enantiomérico. A pesar de ello seguimos trabajando con estos productos, ya que en este punto nos interesaba conocer la reactividad de este tipo de estructuras.

Tabla 5.1: Dihidroxilación de sulfinil dienil tricloroacetamidas.

Entrada	Sustrato (R)	Producto (rto %)
1	61e ($n\text{-Bu}$)	68e (87%)
2	61f (Ph)	68f (85%)

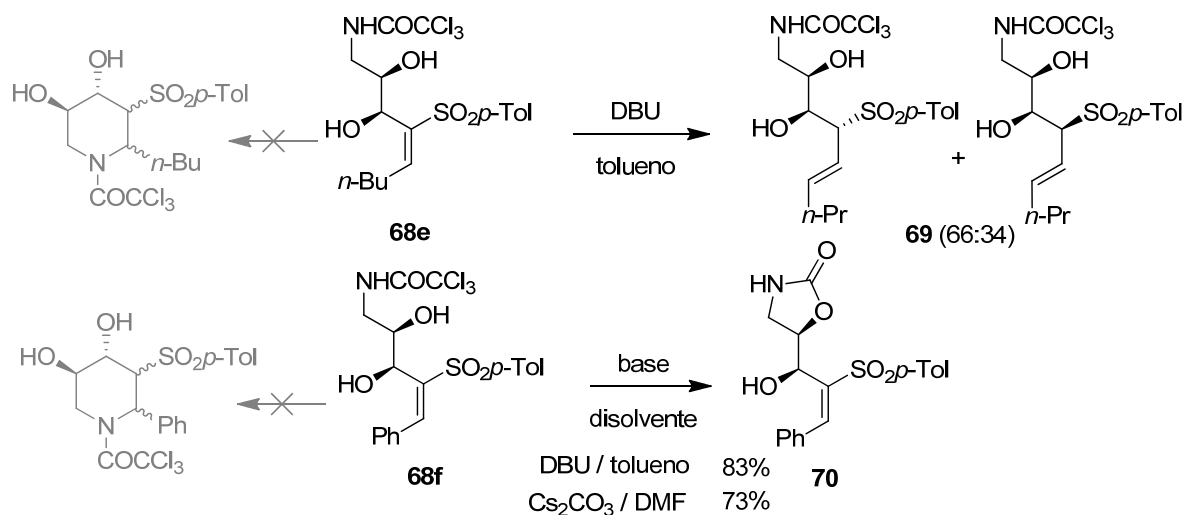
A continuación tratamos las vinil sulfonas con DBU en tolueno para promover la ciclación intramolecular, pero desafortunadamente, para la vinil sulfona con sustitución alifática (**68e**, $R = n\text{-Bu}$) se produjo una isomerización a las correspondientes sulfonas alílicas **69**,¹⁹⁷ de mayor estabilidad que la vinil sulfona de partida, como es bien sabido por la literatura consultada (Esquema 5.21).¹⁹⁸ Para la dihidroxi vinil sulfona de sustitución aromática (**68f**, $R = \text{Ph}$), en lugar de

¹⁹⁷ Se observa una relación aproximada 66:34 de sulfonas alílicas diastereoméricas, no habiendo trabajado más profundamente con este producto.

¹⁹⁸ (a) Hine, J.; Linden, S.-M.; Wang, A.; Thiagarajan, V. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2821-2825. (b) Hine, J.; Skoglund, M. *J. J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4766-4770. (c) Kimmelman, R. *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 1201-

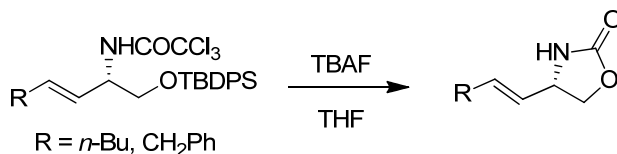
la ciclación deseada se produjo una eliminación del grupo triclorometilo, por ataque intramolecular del hidroxilo en posición β , generando la oxazolidin-2-ona **70** (Esquema 5.21). El uso de Cs_2CO_3 en DMF condujo al mismo producto **70**.

Esquema 5.21



Existe algún precedente en la bibliografía con un resultado similar,¹⁹⁹ donde por desprotección de una β -sililoxi tricloroacetamida con TBAF se promueve la ciclación del alcóxido sobre el grupo carbonilo, expulsando CCl_3^- (Esquema 5.22).

Esquema 5.22

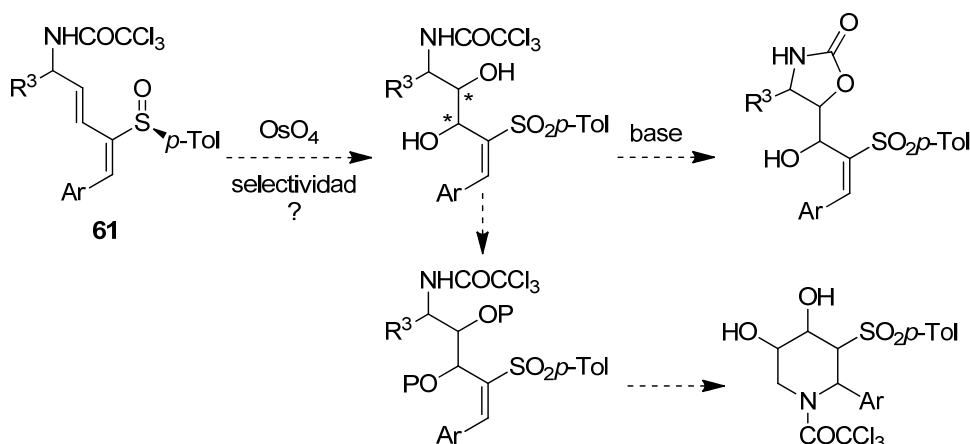


A pesar de que este resultado no era el que se buscaba abre la puerta a una nueva línea de investigación, que permitiría la síntesis de oxazolidinonas altamente funcionalizadas, buscando la versión diastereoselectiva de la dihidroxilación, trabajando con sulfinil dienil tricloroacetamidas de partida más funcionalizadas (Esquema 5.23). También podría intentarse una protección previa de los hidroxilos y posteriormente intentar la ciclación intramolecular (Esquema 5.23).

1206. (d) Jin, Z.; Kim, S. H.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5247-5248. (e) Prigent, S.; Cauliez, P.; Simonet, J.; Peters, D. G. *Acta Chem. Scand.* **1999**, 53, 892-900. (f) Chen, Y.; Evarts, J. B.; Torres, E.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3571-3574.

¹⁹⁹ (a) Mehmandoust, M.; Petit, Y.; Larchevêque, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4313-4316. (b) Link, J. T.; Raghavan, S.; Gallant, M.; Danishefsky, S. J.; Chou, T. C.; Ballas, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2825-2842. (c) Haddad, M.; Imogaï, H.; Larchevêque, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5680-5683. (d) Davies, S. G.; Sanganee, H. J.; Szolcsanyi, P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3337-3354. (e) Shih, T.-L.; Li, H.-Y.; Ke, M.-S.; Kuo, W.-S. *Synthetic Comm.* **2008**, 38, 4139-4149.

Esquema 5.23



Por último se esbozará la reactividad de las sulfinil dienil tricloroacetamidas (\pm)-**63h** y (\pm)-**64h** en la cicloadición Diels-Alder. Se eligieron estas dienil tricloroacetamidas de configuración *Z* en el vinil sulfóxido, basado en nuestros estudios previos en cicloadición de 2-sulfinil dienos sencillos, tras haber observado que eran más reactivos que los correspondientes isómeros *E*. En condiciones normales de esta cicloadición, utilizando como dienófilo *N*-Fenilmaleimida (NPM) en tolueno, tras cuatro días de reacción a temperatura ambiente, se obtuvieron los cicloaductos correspondientes (\pm)-**72** y (\pm)-**73** como únicos isómeros, respectivamente (Esquema 5.24). Estos cicloaductos eran espectroscópicamente idénticos, así que se procedió a su oxidación a las respectivas sulfonas (\pm)-**74** y (\pm)-**75**, siendo en este estado de oxidación claramente diferentes por resonancia magnética nuclear (Esquema 5.24). Estos resultados de completo estereocontrol contrastaban con los escasos datos encontrados en la bibliografía para la cicloadición Diels-Alder de dienil aminas quirales, para las que no existía un control facial total. Para completar nuestro estudio y comprobar el posible estereocontrol del sulfóxido en la cicloadición, se preparó la sulfinil dienil tricloroacetamida (\pm)-**71** por oxidación del sulfóxido (\pm)-**64h** (Esquema 5.24). La cicloadición Diels-Alder de esta sulfona condujo a una mezcla 66:34 de sulfinil aductos (\pm)-**75** y (\pm)-*ent*-**74**, que poseían idénticos datos espectroscópicos a los de las sulfonas (\pm)-**75** y (\pm)-**74** obtenidas previamente por oxidación de los sulfinil aductos (\pm)-**72** y (\pm)-**73**. Esta relación de aductos (66:34) está de acuerdo con el estudio de Crisp,¹⁹⁰ encontrando mezclas de diastereoisómeros faciales en la cicloadición de dienil aminas quirales.²⁰⁰

Se puede concluir por tanto que el sulfóxido es el máximo responsable del control facial de la cicloadición de nuestros sustratos siendo el que ejerce un mayor control, ya que independientemente de la estereoquímica del centro alílico el control facial va dirigido hacia el mismo sentido. Sin embargo, la influencia del centro alílico se pone de manifiesto existiendo, de nuevo una combinación de configuraciones *reinforcing*, para el dieno **64h**, al pasar de 66:34 en la

¹⁹⁰ Crisp, G. T.; Gebauer, M. G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8425-8431.

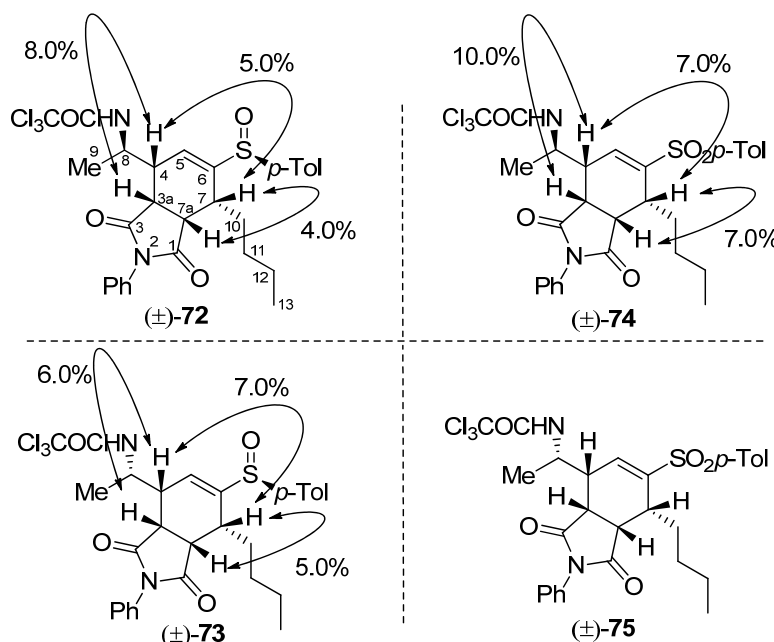
²⁰⁰ A pesar de estar tratando con compuestos racémicos se utiliza la nomenclatura *ent* para facilitar la comparación de los datos.

Actualmente nos encontramos desarrollando y completando esta metodología, aplicándola al resto de sulfinil dienil tricloroacetamidas sintetizadas en el capítulo anterior, con muy buenos resultados.

5.5. ASIGNACIÓN ESTRUCTURAL Y RACIONALIZACIÓN DE LA ESTEREOQUÍMICA.

Por el interés que despierta la completa selección facial de la cicloadición Diels-Alder, nos centraremos en analizar los aductos obtenidos. La estructura de los compuestos se estableció por los datos espectroscópicos de ^1H y ^{13}C , siendo necesarios experimentos bidimensionales y NOESY-1D para la asignación estructural. A continuación se muestran los desplazamientos químicos y las multiplicidades de los protones más característicos de los isoindoles sintetizados en este capítulo, junto con un estudio de los experimentos nOe llevados a cabo.

Tabla 5.2: Asignación estructural de sulfinil y sulfonil isoindoles.



Entrada	Prod.	H ₄	H _{3a}	H _{7a}	H ₇	H ₈	H ₁₀	H ₅
1	(±)- 72 [†]	3.10-3.14 (m)	3.45-3.51 (m)		2.50-2.55 (m)	4.25 (sext, 6.8)	1.42-1.51 (m) 2.18 (qd, 11.2, 4.3)	6.69 (dd, 4.2, 2.6)
2	(±)- 73 [†]							
3	(±)- 74	2.75-2.78 (m)	3.40-3.48 (m)		2.63-2.65 (m)	4.63-4.72 (m)	2.03-2.11 (m) 2.22-2.39 (m)	6.88 (t, 2.2)
4	(±)- 75	2.88-2.93 (m)	3.46-3.54 (m)		2.61-2.66 (m)	4.38 (sext, 6.8)	2.02-2.10 (m) 2.21-2.28 (m)	6.84 (dd, 4.0, 2.6)

[†]Los datos espectroscópicos de (±)-**72** y (±)-**73** son idénticos.

[‡]Para cada ^1H se indica δ (ppm) [multiplicidad, J (Hz)].

El estudio de los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento proporciona información estructural para establecer de manera inequívoca la conectividad de los isoindoles. Un estudio de los experimentos NOESY-1D permite establecer la disposición espacial de los diferentes grupos, y por tanto establecer la configuración relativa.

Para todos los aductos, tanto sulfinil isoindoles como sulfonil isoindoles, e independientemente de la configuración del carbono que soporta la tricloroacetamida (*R* o *S*) experimentalmente observamos efecto nOe (Tabla 5.2) entre los protones del ciclo:

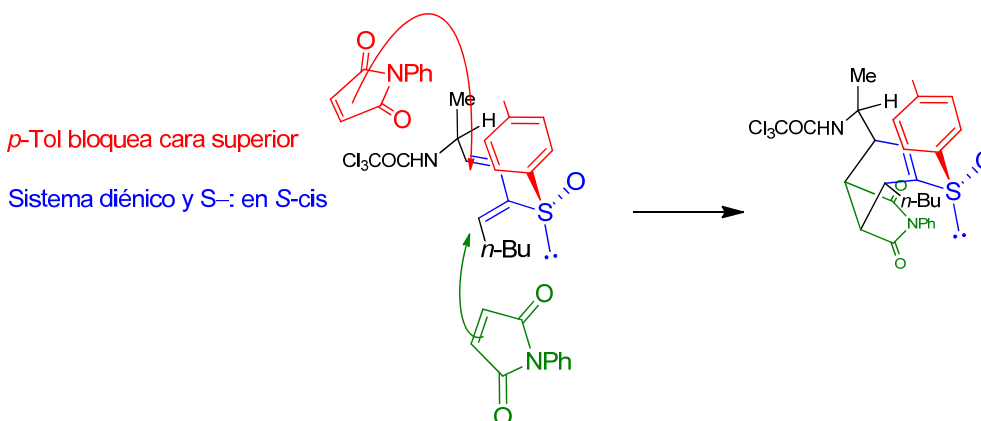
H3a-H4 de entre 6.0-10.0%

H4-H7 de entre 5.0-7.0%

H7-H7a de entre 4.0-7.0%

Esta es la evidencia inequívoca que indica una disposición *cis* de todos los protones del ciclo (H3a, H4, H7 y H7a), prueba de una cicloadición *endo*. Esto indica que independientemente de la configuración del centro estereogénico alílico que soporta la tricloroacetamida (\pm)-**63h** (*R*) y (\pm)-**64h** (*S*) la cicloadición se produce por la cara opuesta a la que se encuentra el grupo *p*-Tol. Aceptando una conformación coplanar del dieno y el par electrónico del sulfinilo, el grupo voluminoso *p*-Tol se dispondría bloqueando la cara superior, accediendo el dienófilo por la cara inferior, para dar los aductos *endo*.

Esquema 5.25

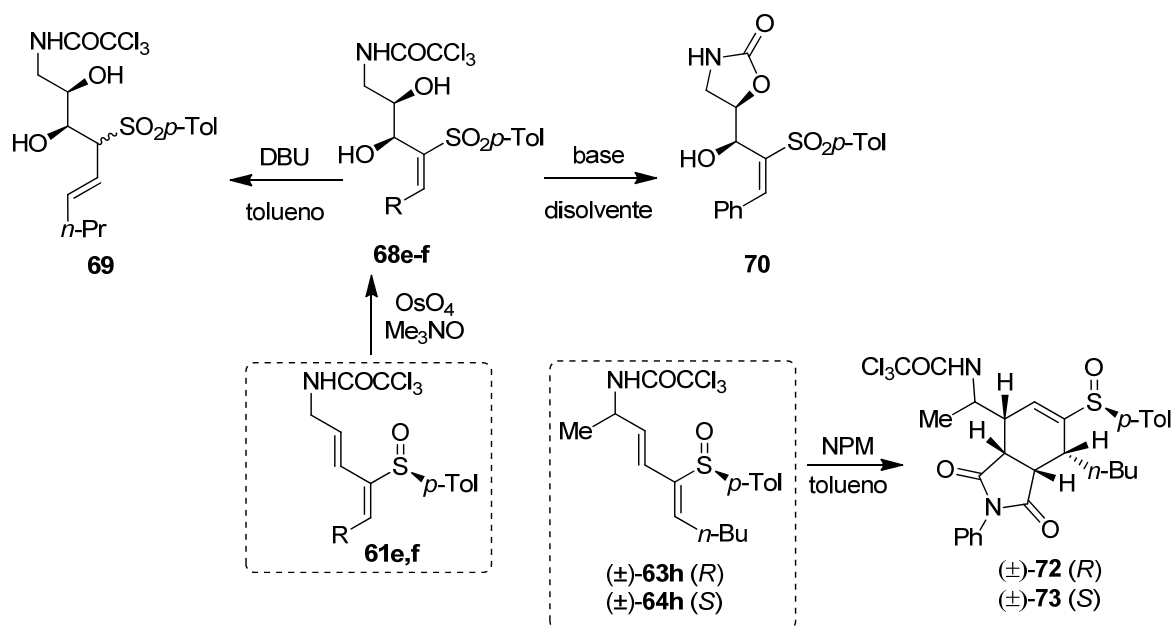


5.6. CONCLUSIONES.

En este capítulo se han utilizado algunas sulfinil dienil tricloroacetamidas sintetizadas en el capítulo anterior, habiendo estudiado la diferenciación de los dobles enlaces a través de la dihidroxilación de la olefina que no pertenece a la unidad de vinil sulfóxido. Al intentar la ciclación intramolecular de las dihidroxi vinil sulfonas obtenidas, desafortunadamente o bien se produce la isomerización a la sulfona alílica **69** en el caso del derivado alifático **68e** o bien se obtiene la oxazolidinona **70** por ataque del hidroxilo sobre la tricloroacetamida en el derivado aromático **68f**.

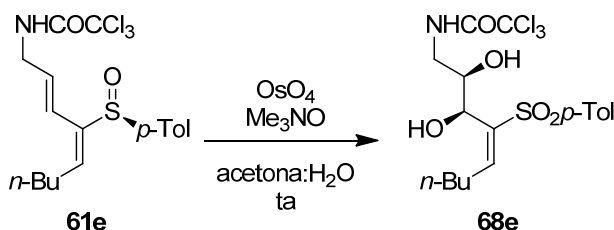
Por otra parte, y mucho más interesante, se ha demostrado la reactividad en la cicloadición Diels-Alder de las sulfinil dienil tricloroacetamidas (\pm)-**63h** y (\pm)-**64h**, donde el sulfóxido ejerce un estereocontrol facial completo, obteniendo los aductos (\pm)-**72** y (\pm)-**73**, respectivamente, como únicos isómeros.

Esquema 5.26



5.7. PARTE EXPERIMENTAL.

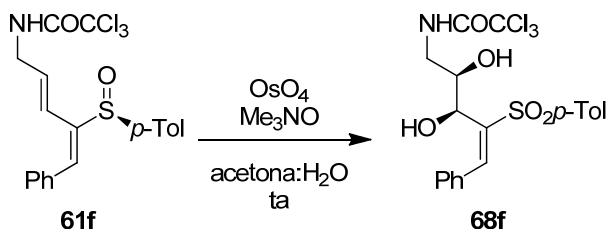
5.7.1. Síntesis de (2*S*,3*R*,4*E*)-*N*-(2,3-Dihidroxi-4-tosilnon-4-en-1-il)-2,2,2-tricloroacetamida, **68e**.



A partir de la sulfinil dienil tricloroacetamida **61e** (46 mg, 0.109 mmol) en 1.1 mL de una mezcla 9:1 de acetona-H₂O, de Me₃NO·2H₂O (48.0 mg, 0.435 mmol, 4.0 equiv) y OsO₄ 2.5% en *t*-BuOH (68 µL, 0.005 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (5 h), y tras purificación cromatográfica (20-80% EtOAc-CH₂Cl₂) se obtuvo la vinil sulfona **68e** (45.0 mg, 87%) como aceite incoloro, no habiendo determinado el posible exceso enantiomérico.

Datos parciales de **68e**: *R_f* 0.40 (30% Et₂O-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.90 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H-9), 1.34 (sext, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H-8), 1.46 (quint, 2 H, *J* = 6.2 Hz, H-7), 2.35 (dq, 1 H, *J* = 14.9, 8.1 Hz, H-6a), 2.42 (s, 3 H, CH₃ Ts), 2.48 (dq, 1 H, *J* = 14.8, 7.9 Hz, H-6b), 3.01 (d, 1 H, *J* = 4.4 Hz, OH-H3), 3.25 (dt, 1 H, *J* = 14.4, 5.1 Hz, H-1a), 3.61 (d, 1 H, *J* = 3.6 Hz, OH-H2), 3.68 (ddd, 1 H, *J* = 14.3, 6.8, 3.7 Hz, H-1b), 4.00 (dq, 1 H, *J* = 7.8, 4.0 Hz, H-2), 4.35 (dd, 1 H, *J* = 7.9, 4.3 Hz, H-3), 7.13 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H-5), 7.33 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz, Ts), 7.71 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, Ts), 7.74 (d, 1 H, *J* = 5.2 Hz, NH). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 13.9 (C-9), 21.7 (CH₃ Ts), 22.5 (C-8), 28.9 (C-6), 30.7 (C-7), 43.0 (C-1), 69.5 (C-3), 72.7 (C-2), 94.4 (CCl₃), 127.8 (2 x Ar), 130.1 (2 x Ar), 136.3 (Ar), 138.7 (Ar), 144.9 (C-4), 149.4 (C-5), 163.8 (C=O).

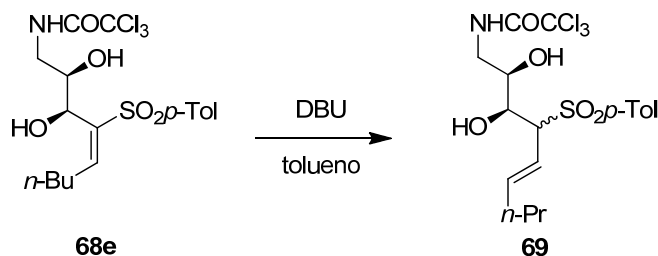
5.7.2. Síntesis de (2*S*,3*R*,4*E*)-*N*-(2,3-Dihidroxi-5-fenil-4-tosilpent-4-en-1-il)-2,2,2-tricloroacetamida, **68f**.



A partir de la sulfinil dienil tricloroacetamida **61f** (41 mg, 0.041 mmol) en 1.0 mL de una mezcla 9:1 de acetona-H₂O, de Me₃NO·2H₂O (42.0 mg, 0.37 mmol, 4.0 equiv) y OsO₄ 2.5% en *t*-BuOH (58 µL, 0.005 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (5 h), y tras purificación cromatográfica (5-50% Et₂O-CH₂Cl₂) se obtuvo la vinil sulfona **68f** (38.0 mg, 85%) como aceite incoloro, no habiendo determinado el posible exceso enantiomérico.

Datos de **68f**: R_f 0.32 (30% Et₂O-CH₂Cl₂). $^1\text{H RMN}$ (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 2.44 (s, 3 H, CH₃ Ts), 3.10 (dt, 1 H, J = 14.3, 5.2 Hz, H-1a), 3.26 (d, 1 H, J = 6.0 Hz, OH-H3), 3.51 (ddd, 1 H, J = 14.3, 6.8, 3.7 Hz, H-1b), 3.63 (d, 1 H, J = 2.9 Hz, OH-H2), 4.11-4.15 (m, 1 H, H-2), 4.62 (dd, 1 H, J = 7.2, 5.9 Hz, H-3), 5.88-6.59 (s ancho, 1 H, NH), 7.35-7.41 (m, 5 H, Ar), 7.54-7.56 (m, 2 H, Ar), 7.99 (s, 1 H, H-5). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 21.7 (CH₃ Ts), 43.1 (C-1), 69.4 (C-3), 70.6 (C-2), 92.2 (CCl₃), 128.0 (2 x Ar), 129.0 (2 x Ar), 130.12 (2 x Ar), 130.14 (2 x Ar), 130.3 (Ar), 132.2 (Ar), 136.4 (Ar), 139.7 (Ar), 144.2 (C-4), 145.2 (C-5), 163.2 (C=O). IR (película): 3414, 2091, 1693, 1624, 1525, 1286, 1142, 1084, 820, 753, 672 cm⁻¹. EMAR (ES) m/z calculado para C₂₀H₂₁Cl₃NO₅S [M+H]⁺ 492.0201, encontrado 492.0237.

5.7.3. Síntesis de (2S,3R,5E)-N-(2,3-Dihidroxi-4-tosilnon-5-en-1-il)-2,2,2-tricloroacetamida, **69**.



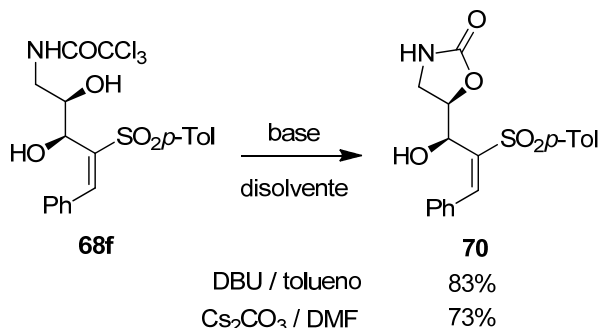
A una disolución fría (0 °C) de 1.0 equiv de la vinil sulfona **68e** (13 mg, 0.027 mmol) en tolueno (0.3 mL) se añadió 1.5 equiv de DBU (4 μ L, 4 mg, 0.027 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, monitorizando la reacción por CCF hasta la desaparición del producto de partida (1 h). El crudo se concentró, eliminando el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-50% Et₂O- CH₂Cl₂) para obtener una fracción pura de la sulfona alílica **69** como mezcla 66:34 de diastereoisómeros (10.0 mg, 77%) como aceite incoloro.

Datos parciales de **69 Mayoritario** (de la mezcla): R_f 0.20 (30% Et₂O-CH₂Cl₂). $^1\text{H RMN}$ (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 0.74 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, H-9), 1.19-1.25 (m, 2 H, H-8), 1.87-1.93 (m, 2 H, H-7), 2.44 (s, 3 H, CH₃ Ts), 3.58 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, H-1a), 3.78 (ddd, 1 H, J = 7.8, 6.2, 1.3 Hz, H-1b), 4.23 (s ancho, 1 H, H-4), 4.34 (t, 1 H, J = 1.8 Hz, H-3), 4.67 (ddq, 1 H, J = 9.3, 6.2, 1.2 Hz, H-2), 4.99 (s ancho, 1 H, NH), 5.18 (d, 1 H, J = 15.4 Hz, H-6), 5.47 (d, 1 H, J = 15.4, 6.9, 1.1 Hz, H-5), 7.31 (m, 2 H, J = 7.8 Hz, Ts), 7.68 (m, 2 H, J = 8.3 Hz, Ts). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl₃, 125 MHz), HSQC δ 13.51 (C-9), 21.66 (CH₃ Ts), 21.69 (C-8), 34.60 (C-7), 41.3 (C-1), 69.57 (C-3), 68.63 (C-4), 75.8 (C-2), 117.56 (Ar), 129.1 (2 x Ar), 129.6 (2 x Ar), 133.6 (Ar), 143.1 (C-5), 145.4 (C-4), 159.0 (C=O).

Datos parciales de **69 Minoritario** (de la mezcla): R_f 0.20 (30% Et₂O-CH₂Cl₂). $^1\text{H RMN}$ (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 0.76 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, H-9), 1.19-1.25 (m, 2 H, H-8), 1.87-1.93 (m, 2 H, H-7), 2.43 (s, 3 H, CH₃ Ts), 2.72 (d, 1 H, J = 3.1 Hz, OH-H3), 3.57-3.61 (m, 2 H, H-1), 3.67 (dd, 1 H, J = 9.8, 4.3 Hz, H-4), 4.52 (t, 1 H, J = 4.7 Hz, H-3), 4.92 (ddd, 1 H, J = 11.7, 7.2, 4.5 Hz, H-2), 5.05 (s ancho, 1 H, NH), 5.40 (dd, 1 H, J = 15.5, 6.7 Hz, H-6), 5.52 (ddt, 1 H, J = 15.4, 7.0, 1.3 Hz, H-5), 7.32 (m, 2 H, J = 7.9 Hz, Ts), 7.67 (m, 2 H, J = 8.3 Hz, Ts). $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl₃, 125 MHz),

HSQC δ 13.55 (C-9), 21.66 (CH₃ Ts), 21.69 (C-8), 34.65 (C-7), 41.7 (C-1), 68.6 (C-3), 70.9 (C-4), 77.1 (C-2), 117.64 (Ar), 129.2 (2 x Ar), 129.5 (2 x Ar), 134.0 (Ar), 142.9 (C-5), 145.1 (C-4), 158.6 (C=O).

5.7.4. Síntesis de (5*R*)-5-[(1*S*,2*E*)-3-Fenil-1-hidroxi-2-tosilprop-2-en-1-il]oxazolidin-2-ona, **70**.

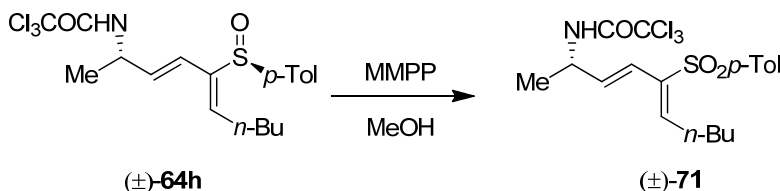


A una disolución fría (0 °C) de 1.0 equiv de la vinil sulfona **68f** (7 mg, 0.015 mmol) en tolueno (0.2 mL) se añadió 1.5 equiv de DBU (4 μ L, 4 mg, 0.022 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, monitorizando la reacción por CCF hasta la desaparición del producto de partida (1 h). El crudo se concentró, eliminando el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-50% Et₂O-CH₂Cl₂) para obtener una fracción pura de la oxazolidinona **70** (4.5 mg, 83%) como aceite incoloro.

A una disolución fría (0 °C) de 1.0 equiv de la vinil sulfona **68f** (15 mg, 0.031 mmol) en DMF (0.4 mL) se añadieron 2.0 equiv de Cs₂CO₃ (20 mg, 0.063 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, monitorizando la reacción por CCF hasta la desaparición del producto de partida (1 d). El crudo se concentró, eliminando el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-50% Et₂O-CH₂Cl₂) para obtener una fracción pura de la oxazolidinona **70** (8.0 mg, 73%) como aceite incoloro.

Datos de **70**: *R_f* 0.20 (30% Et₂O-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz), COSY δ 2.44 (s, 3 H, CH₃ Ts), 2.82 (d, 1 H, *J* = 4.0 Hz, OH), 3.13 (ddd, 1 H, *J* = 9.3, 6.2, 0.8 Hz, H-4a), 3.47 (t, 1 H, *J* = 9.3 Hz, H-4b), 4.86 (dd, 1 H, *J* = 9.0, 3.9 Hz, H-1'), 4.92 (s, 1 H, NH), 5.11 (td, 1 H, *J* = 8.9, 6.1 Hz, H-5), 7.35 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz, *p*-Tol), 7.41-7.42 (m, 3 H, Ar), 7.54-7.56 (m, 2 H, Ar), 7.81 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, *p*-Tol), 8.12 (s, 1 H, H-3'). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 21.7 (CH₃ Ts), 41.9 (C-4), 70.5 (C-1'), 77.0 (C-5), 128.3 (2 x Ar), 129.1 (2 x Ar), 129.8 (2 x Ar), 130.0 (2 x Ar), 130.5 (Ar), 132.2 (Ar), 137.0 (Ar), 138.0 (Ar), 144.9 (C-2'), 145.5 (C-3'), 158.2 (C=O). IR (película): 3391, 2960, 2923, 1748, 1622, 1598, 1493, 1447, 1288, 1242, 1146, 1085, 1031, 814, 736, 698, 676 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₁₉H₂₀Cl₃NO₅S [M+H]⁺ 374.1057, encontrado 374.1039.

5.7.5. Síntesis de (±)-*N*-[(3*E*,5*Z*)-5-Tosildeca-3,5-dien-2-il]-2,2,2-tricloroacetamida, (±)-71.



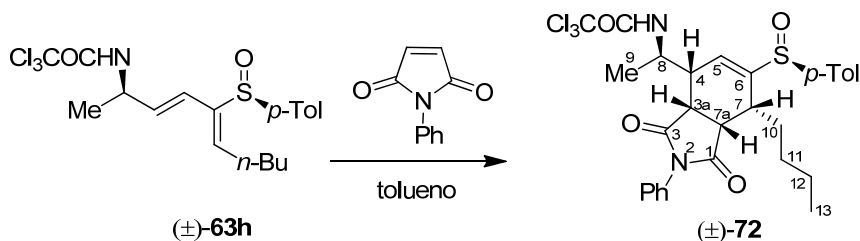
A partir de la sulfinil dienil tricloroacetamida (±)-64h (14.0 mg, 0.032 mmol) en MeOH (0.4 mL), y 2.0 equiv de MMPP (39.3 mg, 0.064 mmol), siguiendo el procedimiento general (1 d) y tras purificación cromatográfica (5-50% Et₂O-CH₂Cl₂) se obtuvo la sulfonil dienil tricloroacetamida (±)-71 (12 mg, 85%) como aceite incoloro.

Datos de (±)-71: *R_f* 0.20 (10% EtOAc-hexano). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0.88 (t, 3 H, *J* = 7.13 Hz, H-10), 1.33 (d, 3 H, *J* = 6.9 Hz, H-1), 1.27-1.42 (m, 4 H, H-8 y H-9), 2.41 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.67 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, H-7), 4.46-4.54 (m, 1 H, H-2), 5.85 (dd, 1 H, *J* = 15.6, 5.7 Hz, H-3), 6.23 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H-6), 6.30 (d, 1 H, *J* = 15.6 Hz, H-4), 6.49 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz, NH), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*-Tol), 7.70 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*-Tol). ¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ 13.9 (C-10), 19.8 (C-1), 22.4 (CH₃ *p*-Tol), 28.4 (C-9), 29.7 (C-7), 31.3 (C-8), 48.6 (C-2), 92.5 (CCl₃), 125.9 (C-4), 127.3 (2 x *p*-Tol), 129.7 (2 x *p*-Tol), 130.0 (*p*-Tol), 133.4 (C-3), 138.2 and 138.9 (C-5 y *p*-Tol), 144.3 (C-6), 160.9 (C=O). IR (película): 3251, 3037, 2959, 2930, 2872, 1709, 1645, 1520, 1493, 1454, 1379, 1303, 1258, 1162, 1082, 1037, 965, 897, 823, 745, 667 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₁₉H₂₅Cl₃NO₃S [M+H]⁺ 452.0615, encontrado 452.0583.

5.7.6. Procedimiento general para la cicloadición Diels-Alder.

A una disolución de 1.0 equiv de dienil amina en tolueno anhidro (10.0 mL/mmol), a temperatura ambiente, se adicionó 1.5 equiv de *N*-fenilmaleimida (NPM). La mezcla de reacción se agitó hasta la desaparición del dieno de partida (CCF o ¹H RMN). Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de disolventes.

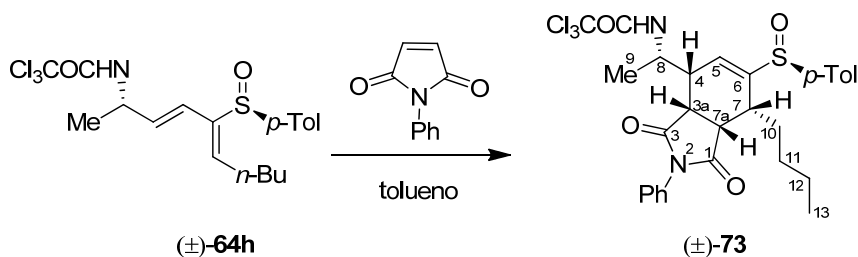
5.7.6.1. Síntesis de (±)-*N*-{(R)-1-[(3*aR*,4*S*,7*R*,7*aR*,*S_S*)-7-Butil-1,3-dioxo-2-fenil-6-(*p*-tolilsulfinil)-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahidro-1*H*-isoindol-4-il]etil}2,2,2-tricloroacetamida, (±)-72.



A partir de una disolución de la sulfinil dienil tricloroacetamida (\pm)-**63h** (15.0 mg, 0.034 mmol) en tolueno (0.4 mL), y 1.5 equiv de NPM (9.0 mg, 0.051 mmol), siguiendo el procedimiento general (4 d) y tras purificación cromatográfica (5-50% Et₂O-CH₂Cl₂) se obtuvo (\pm)-**72** (20 mg, 84%) como aceite incoloro.

Datos de (\pm)-**72**: R_f 0.44 (15% Et₂O-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.76 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-13), 0.99-1.09 (m, 1 H, H-11a), 1.15-1.24 (m, 2 H, H-12), 1.42-1.51 (m, 1 H, H-10a), 1.52-1.62 (m, 1 H, H-11b), 1.64 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, H-9), 2.18 (qd, 1 H, J = 11.2, 4.3 Hz, H-10b), 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.50-2.55 (m, 1 H, H-7), 3.10-3.14 (m, 1 H, H-4), 3.45-3.51 (m, 2 H, H-3a y H-7a), 4.25 (sext, 1 H, J = 6.8 Hz, H-8), 6.69 (dd, 1 H, J = 4.2, 2.6 Hz, H-5), 7.15-7.18 (m, 2 H, Ar), 7.22-7.24 (m, 2 H, Ar), 7.37-7.45 (m, 5 H, Ar), 7.97 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, NH). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 13.7 (C-13), 17.4 (C-9), 21.5 (CH₃ *p*-Tol), 22.3 (C-12), 25.0 (C-10), 29.6 (C-11), 39.2 (C-4), 41.1 (C-7), 41.4 y 42.3 (C-3a y C-7a), 49.2 (C-8), 88.5 (CCl₃), 126.6 (2 x *p*-Tol), 126.8 (2 x *p*-Tol), 129.0 (Ar), 129.2 (2 x *p*-Tol), 130.4 (2 x *p*-Tol), 131.1 (C-6), 131.2 y 139.4 y 142.9 y 148.6 (C-4 y 3 x Ar), 162.1 (CONH), 174.7 (C=O), 176.8 (C=O). NOESY 1D (CDCl₃, 400 MHz): entre H8-H5 4.0%, entre H4-H3a 8.0%, entre H4-H7 5.0%, entre H4-H9 2.0%, entre H7-H4 4.0%, entre H7-H7a 4.0%. IR (película): 3333, 3041, 2957, 2931, 2871, 1705, 1599, 1520, 1500, 1444, 1384, 1324, 1250, 1194, 1178, 1082, 1036, 1014, 824, 754, 738, 693, 625 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₃₀H₃₃Cl₃NO₄S [M+H]⁺ 609.1223, encontrado 609.1172.

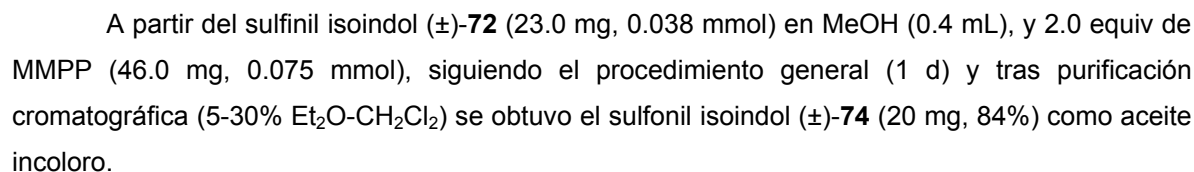
5.7.6.2. Síntesis de (\pm)-*N*-{[(*S*)-1-[(3*aR*,4*S*,7*R*,7*aR*,*S_S*)-7-Butil-1,3-dioxo-2-fenil-6-(*p*-tolilsulfinil)-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahidro-1*H*-isoindol-4-il]etil]2,2,2-tricloroacetamida, (\pm)-**73**.



A partir de una disolución de la sulfinil dienil tricloroacetamida (\pm)-**64h** (17.0 mg, 0.039 mmol) en tolueno (0.4 mL), y 1.5 equiv de NPM (10.0 mg, 0.058 mmol), siguiendo el procedimiento general (4 d) y tras purificación cromatográfica (5-50% Et₂O-CH₂Cl₂) se obtuvo (\pm)-**73** (21 mg, 82%) como aceite incoloro.

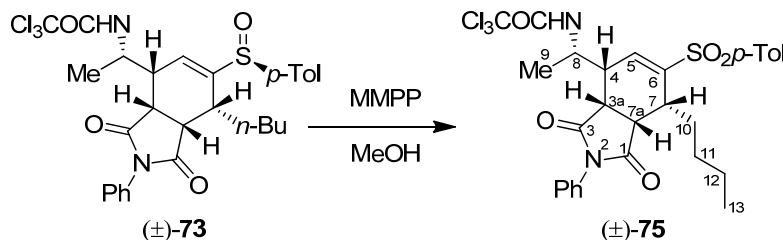
Datos de (\pm)-**73**: R_f 0.44 (15% Et₂O-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.76 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-13), 0.99-1.09 (m, 1 H, H-11a), 1.20 (sext, 2 H, J = 6.8 Hz, H-12), 1.42-1.51 (m, 1 H, H-10a), 1.55-1.60 (m, 1 H, H-11b), 1.64 (d, 3 H, J = 6.8 Hz, H-9), 2.18 (qd, 1 H, J = 11.2, 4.2 Hz, H-10b), 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.50-2.54 (m, 1 H, H-7), 3.10-3.14 (m, 1 H, H-4), 3.46-3.51 (m, 2 H, H-3a y H-7a), 4.25 (sext, 1 H, J = 6.6 Hz, H-8), 6.69 (dd, 1 H, J = 4.1, 2.6 Hz, H-5), 7.15-7.18 (m, 2 H, Ar), 7.22-7.24 (m, 2 H, Ar), 7.37-7.45 (m, 5 H, Ar), 7.97 (d, 1 H, J = 7.5 Hz, NH). ¹³C RMN

5.7.6.3. Síntesis de (±)-N-{(R)-1-[(3aR,4S,7R,7aR)-7-Butil-1,3-dioxo-2-fenil-6-tosil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-isoindol-4-il]etil}-2,2,2-tricloroacetamida, (±)-74.



Datos de (\pm)-**74**: R_f 0.40 (5% Et₂O-CH₂Cl₂). **¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz)**, COSY δ 0.86 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, H-13), 1.12-1.22 (m, 1 H, H-11a), 1.28-1.37 (m, 2 H, H-12), 1.56 (d, 3 H, J = 6.6 Hz, H-9), 1.61-1.73 (m, 1 H, H-11b), 2.03-2.11 (m, 1 H, H-10a), 2.22-2.39 (m, 1 H, H-10b), 2.32 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.63-2.65 (m, 1 H, H-7), 2.75-2.78 (m, 1 H, H-4), 3.40-3.48 (m, 2 H, H-3a y H-7a), 4.63-4.72 (m, 1 H, H-8), 6.88 (t, 1 H, J = 2.2 Hz, H-5), 6.95 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, NH), 7.11 (d, 2 H, J = 8.4 Hz, Ar), 7.21-7.23 (m, 2 H, Ar), 7.36-7.46 (m, 3 H, Ar), 7.56 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ts). **¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz)**, HSQC δ 13.9 (C-13), 18.1 (C-9), 21.6 (CH₃ *p*-Tol), 22.5 (C-12), 25.4 (C-10), 30.0 (C-11), 39.0 (C-7), 41.1 (C-3a), 42.3 (C-4), 42.5 (C-7a), 48.3 (C-8), 92.6 (CCl₃), 126.2 (2 x Ar), 128.2 (2 x Ar), 128.7 (Ar), 129.1 (2 x Ar), 129.9 (2 x Ar), 131.3 (Ar), 135.8 (Ar), 139.1 (C-5), 144.8 y 145.8 (C-6 y Ar), 161.5 (CONH), 173.7 (C=O), 175.2 (C=O). **NOESY 1D (CDCl₃, 400 MHz)**: entre H4-H7 7.0%, entre H4-H3a 10.0%, entre H4-H9 4.0%, entre H7-H4 3.0%, entre H7-H7a 7.0%. **IR** (película): 3331, 3053, 2959, 2931, 2872, 1709, 1597, 1522, 1501, 1458, 1383, 1313, 1300, 1193, 1144, 1088, 821 cm⁻¹. **EMAR** (ES) m/z calculado para C₂₉H₃₅Cl₃N₃O₅S [M+NH₄]⁺ 642.1358, encontrado 642.1387.

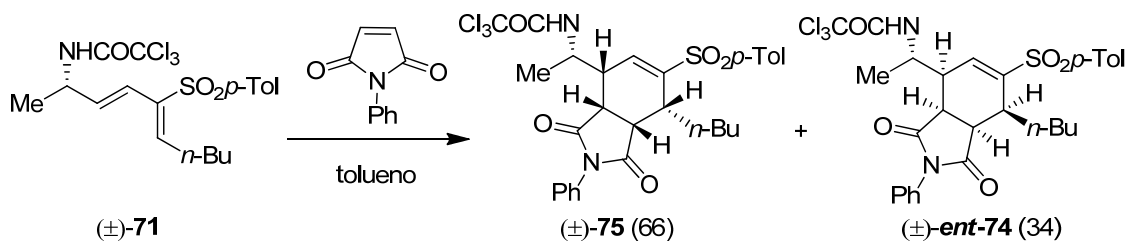
5.7.6.4. Síntesis de (±)-*N*-{(S)-1-[(3*aR*,4*S*,7*R*,7*aR*)-7-Butil-1,3-dioxo-2-fenil-6-tosil-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahidro-1*H*-isoindol-4-il]etil}-2,2,2-tricloroacetamida, (±)-**75**.



A partir del sulfinil isoindol (±)-**73** (17.0 mg, 0.028 mmol) en MeOH (0.5 mL), y 2.0 equiv de MMPP (27.0 mg, 0.056 mmol), siguiendo el procedimiento general (1 d) y tras purificación cromatográfica (5-30% Et₂O-CH₂Cl₂) se obtuvo el sulfonil isoindol (±)-**75** (14 mg, 82%) como aceite incoloro.

Datos de (±)-**75**: *R_f* 0.40 (5% Et₂O-CH₂Cl₂). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz), COSY δ 0.86 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, H-13), 1.13-1.23 (m, 1 H, H-11*a*), 1.28-1.37 (m, 2 H, H-12), 1.57 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, H-9), 1.63-1.71 (m, 1 H, H-11*b*), 2.02-2.10 (m, 1 H, H-10*a*), 2.21-2.28 (m, 1 H, H-10*b*), 2.31 (s, 3 H, CH₃ *p*-Tol), 2.61-2.66 (m, 1 H, H-7), 2.88-2.93 (m, 1 H, H-4), 3.46-3.54 (m, 2 H, H-3*a* y H-7*a*), 4.38 (sext, 1 H, *J* = 6.8 Hz, H-8), 6.84 (dd, 1 H, *J* = 4.0, 2.6 Hz, H-5), 7.10 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.19-7.21 (m, 2 H, Ar), 7.37-7.47 (m, 5 H, Ar), 7.58 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, Ts), 8.07 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, NH). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz), HSQC δ 13.9 (C-13), 17.7 (C-9), 21.6 (CH₃ *p*-Tol), 22.5 (C-12), 25.1 (C-10), 29.9 (C-11), 39.3 (C-7), 41.1 (C-7*a*), 41.2 (C-4), 41.6 (C-3*a*), 48.1 (C-8), 92.6 (CCl₃), 126.2 (2 x Ar), 128.2 (2 x Ar), 128.8 (Ar), 129.1 (2 x Ar), 129.9 (2 x Ar), 131.2 (Ar), 136.0 (Ar), 138.8 (C-5), 144.8 y 145.7 (C-6 y Ar), 162.2 (CONH), 173.6 (C=O), 176.9 (C=O). IR (película): 3331, 2958, 2931, 2872, 1709, 1597, 1522, 1501, 1458, 1382, 1313, 1300, 1193, 1144, 1087, 821 cm⁻¹. EMAR (ES) *m/z* calculado para C₂₉H₃₅Cl₃N₃O₅S [M+NH₄]⁺ 642.1358, encontrado 642.1387.

5.7.6.5. Síntesis de (±)-*N*-{(S)-1-[(3*aR*,4*S*,7*R*,7*aR*)-7-Butil-1,3-dioxo-2-fenil-6-tosil-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahidro-1*H*-isoindol-4-il]etil}-2,2,2-tricloroacetamida, (±)-**75**, y (±)-*N*-{(S)-1-[(3*aS*,4*R*,7*S*,7*aS*)-7-Butil-1,3-dioxo-2-fenil-6-tosil-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahidro-1*H*-isoindol-4-il]etil}-2,2,2-tricloroacetamida, (±)-*ent*-**74**.



A partir de una disolución de la sulfonil dienil tricloroacetamida (±)-**71** (10 mg, 0.022 mmol) en tolueno (0.3 mL), y 1.5 equiv de NPM (7.0 mg, 0.044 mmol), siguiendo el procedimiento general

(4 d) y tras purificación cromatográfica (5-30% Et₂O-CH₂Cl₂) se obtuvo una mezcla inseparable 66:34 de (±)-**75** y (±)-**ent-74** (10 mg, 77%) como aceite incoloro, con idénticos datos espectroscópicos a los descritos anteriormente.

